Aus dem Pathologischen Institut der Universität Marburg
(Direktor: Prof. Dr. M. Versé).

Ueber die ursächlichen Bedingungen der sogenannten Agranulocytose unter gleichzeitiger Mitteilung von drei einschlägigen Fällen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Gesamten Medizin

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

Hellmut Uffenorde
aus Göttingen

Marburg 1932

Buchdruckerei Joh. Hamel, Marburg-Lahn

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 10. Februar 1932.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Referent: Professor Dr. Versé.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Frage nach der Aetiologie und Pathogenese der Agranulocytose ist bis heute noch keineswegs geklärt. Auch nachdem die Agranulocytose durch sorgfältige hämatologische Untersuchungen klinisch besser erfaßt und in ihren Frühformen häufiger erkannt wird und nunmehr über 317 Fälle mit der Diagnose Agranulocytose im Schrifttum niedergelegt worden sind, kann eine bestimmte Antwort auf diese Frage noch nicht gegeben werden. Eine ganze Reihe von Erklärungen finden sich nebeneinander vertreten.

Die Buntheit der Anschauungen kommt schon in der Nomenklatur zum Ausdruck. Neben der von *Schultz* vorgeschlagenen Bezeichnung „Agranulocytose" liest man „Angina agranulocytotica" *(Friedemann)*, „Stomatitis grangraenosa myelophthisica" (*Jagic* und *Spengler*), „Mucositis necroticans agranulocytica" (*J.Weiss*), „Agranulocytosis septicaemica simplex" *(Jedlicka)*, „Septicaemia agranulocytica" *(Hüber)*, „maligne Neutropenie" (*Schilling*), „Agranulocythaemia" *(Askanazy)*.

Der von *Friedemann* gebrachte Ausdruck „Angina agranulocytotica" ist besonders im amerikanischen Schrifttum gebräuchlich, bewährt sich aber nicht, da er bloß eine Lokalisationsmöglichkeit der Erkrankung herausgreift und in dem Schrifttum nur in 32 Fällen das Fehlen einer Tonsillenbeteiligung zu finden ist. Dasselbe gilt von der „Stomatitis gangraenosa myelophthisica".

Die Namen „Agranulocytosis septicaemica simplex" und „Septicaemia agranulocytica" entsprechen bestimmten aetiologischen Auffassungen der betreffenden Autoren.

Gegen den Vorschlag *Schilling*'s „maligne Neutropenie" wendet sich *Hedwig Güthlein*, da die Behauptung *Schilling*'s, daß eine Vermehrung der Monocyten hierfür charakteristisch sei, von ihr nicht bestätigt werden konnte.

Die „Mucositis necroticans agranulocytica“ bezeichnet *Askanazy* als sprachliche Unmöglichkeit. Er hält auch die „Agranulocytose“ für nicht zutreffend, da die Endung -zytose eine Vermehrung, keine Verminderung von Zellen bedeute, und schlägt deswegen den Namen „Argranulocythaemia“ vor. Die *Schultz*'sche Bezeichnung hat sich aber durchgesetzt und allgemein eingebürgert.

Betrachten wir zunächst die Anschauungen der einzelnen Autoren über die Aetiologie und Pathogenese der Agranulocytose.

W. Schultz, der mit *Versé* im Juli 1922 in der Sitzung des Berliner Vereins für innere Medizin zum ersten Mal über dieses Krankheitsbild berichtete, glaubte zunächst an die „Möglichkeit der infektiös-toxischen Wirkung eines spezifischen Virus oder vielleicht auch einer besonders toxischen Variante eines banalen Erregers mit besonderer Affinität zum myeloischen System“. In seiner Monographie über „die akuten Erkrankungen der Gaumenmandeln“ verweist er auf die aetiologischen Untersuchungen der Amerikanerin *Lovett,* welche aus den Erkrankungsherden im Halse und der Vagina einer 47 jährigen an Agranulocytose gestorbenen Frau mit anaeroben Methoden den Bacillus pyocyaneus züchtete, Bouillonkulturen dieser Erreger Meerchweinchen injizierte und eine toxische Wirkung auf die Leukocyten des zirkulierenden Meerschweinchenblutes, eine leichte Herabsetzung ihrer Zahl, sowie eine stärkere Verminderung des Prozentgehaltes an polynukleären Neutrophilen beobachten konnte. Er wiederholte mit *Jacobowitz* diesbezügliche Versuche, indem er Kaninchen das Blut Agranulocytose-Kranker injizierte, doch blieb ein Erfolg aus. Es gelang nur *Hoff* durch Injektionen von Bakterieneiweiß an Kaninchen ein der Agranulocytose ähnliches Blutbild mit schwerer Leukopenie und fast völligem Schwund der myeloischen Zellen hervorzurufen.

Da ein einheitlicher Erreger nicht gefunden werden konnte, nimmt *Schultz* nunmehr eine primäre Schädigung des leukomyeloischen Apparates an, welche die Widerstands-

fähigkeit gegenüber bekannten Krankheitserregern herabsetzt. Diese primäre Schädigung sieht er nicht wie *Zadek* „in einer biologischen Abart individuell abnormer Reaktionsweise des Granulocytenapparates".

Pathogenetisch soll diese ätiologisch noch ungeklärte Knochenmarkschädigung vielleicht mit dem Ausfall eines hormonalen Faktors vom Knochenmark zusammenhängen, wenn auch angesichts der verschiedenen Krankheitslokalisationen an „eine koordinierte Schädigung von hämatopoetischen und anderen Organsystemen" zu denken ist.

Schultz unterstreicht die Selbständigkeit, die eigene Aetiologie und Pathogenese des von ihm klinisch aufgestellten und von *Versé* anatomisch bestätigten Krankheitsbildes und grenzt scharf von den „reinen" Fällen die „symptomatischen" Agranulocytosen ab, welche im Verlauf anderer bekannter Krankheitszustände beobachtet werden.

Dieser Auffassung schließen sich im wesentlichen an *Backer* und *Kyer, Bock* und *Wiede, Elkeles, Fuld, Hueper* und *O'Connor, Jacobowitz, Kaznelson, Koch, Leon, Oppikofer, Roberts* und *Kracke.*

Bock und *Wiede* betonen die Wahrscheinlichkeit „wirklicher idiopathischer Hämocytotoxikosen" und damit einer „idiopathischen isolierten Granulopenie" neben den ätiologisch bekannten und noch unbekannten symptomatischen Formen. Sie vermuten bei den idiopathischen Erkrankungen eine primäre Schädigung der unreifen Mutterzellen durch die unbekannte Noxe, die von hier aus auf die reifen Zellen „absteigend" übergreift, während bei den symptomatischen Fällen die Giftschädigung auch im Bildungsorgan, aber etwas peripher angreifen und nun eine „aufsteigende" Störung der Myelopoese herbeiführen soll.

Fuld kommt zu einer der *Schultz*'schen ähnlichen Beurteilung auf Grund eigener Beobachtungen und einer Uebersicht über insgesamt 107 reine Agranulocytose-Fälle des Schrifttums. Er verweist auf die Möglichkeit einer Infektion

mit einer organspezifischen Form eines bekannten Erregers im Sinne *Rosenow*'s.

Oppikofer findet in seinen 3 Fällen jedesmal im Knochenmark neben dem vollständigen Fehlen der Granulocyten eine gleichzeitige elektiv toxische Schädigung der Mutterzellen, der Myeloblasten, die auch von *Rotter* gesehen worden ist, und entscheidet sich auf Grund dieses charakteristischen Knochenmarksbildes für eine essentielle Agranulocytose.

Die in einigen Fällen gefundenen Erreger deutet *Reye* mit vielen anderen Autoren als sekundär von den nekrotischen Gewebspartien eingedrungene Keime. Infolge irgendeiner infektiösen Erkrankung, vielleicht durch gewisse Giftstoffe bei Entzündungen im Bereich der Mund- und Rachenhöhle, im Mittelohr und in der Gallenblase, eventuell auch durch chemische Vergiftungen z. B. mit Salvarsan wird nach seiner Ansicht eine primäre Störung der Leukopoese hervorgerufen. Durch den Mangel an granulierten Leukocyten wird die Widerstandsfähigkeit der Gewebe gegen Verletzungen und Infektionen herabgesetzt, und es kommt so zu sekundären Nekrosen besonders an denjenigen Körperteilen, welche am meisten Quetschungen, kleinen Verletzungen und Infektionen ausgesetzt sind, d. h. Mund-Rachenhöhle, After, Vulva, Magen, Darm und äußere Haut. Hautnekrosen nach künstlichen Schädigungen wie Injektionen oder Blutentnahmen haben außer *Reye* auch *Schultz*, *Kaznelson* und *Kindler* beschrieben. Diese Nekrosen sollen die Eingangspforte für bakterielle Allgemeininfektionen mit den verschiedenartigsten Erregern bilden, wofür die so sehr voneinander abweichenden bakteriologischen Befunde zu sprechen scheinen. Die Sepsis ist also nach *Reye* von nur sekundärer Bedeutung und tritt nur im Endstadium auf, wo sie die Temperaturen so hoch und den Zustand so bedrohlich werden läßt. Aehnliche Erklärungen finden *Korach*, *Licht* und *Hartmann*, die trotz positiver Streptococcenbefunde bei ihren Fällen eine primäre Streptococcensepsis ablehnen.

Korach erörtert die Möglichkeit einer Schädigung des

myeloischen Systems durch invisible Giftstoffe, *Licht* und *Hartmann* halten ein spezifisches Agens, das vielleicht durch die Tonsillen eindringt, für wahrscheinlich.

Auch *Friedemann* bezeichnet die Agranulocytose als ein eigenes, umrissenes Krankheitsbild, hält aber die Annahme eines noch unbekannten Erregers mit spezifisch toxischer Wirkung auf das Knochenmark nach seinen Röntgenerfahrungen für sehr unwahrscheinlich. Bisher wurden von ihm bei 40 Kranken 43 Agranulocytose-Erkrankungen mit einer schwachen Reizbestrahlung von $^1/_{20}$ H E D behandelt und 13 mal eine Besserung bzw. Heilung erzielt. Da die Wirkung einer solch schwachen Dosis nach seiner Meinung nicht auf Abtötung eines Virus beruhen kann und von ihm die Erkrankung vorwiegend bei Frauen beobachtet wurde, denkt der Autor eher an endogene Störungen endokriner Natur. Das Fieber brauche dabei nicht für einen infektiösen Prozeß zu sprechen, sondern könne auf stark pyrogener Wirkung der beim Zerfall von Blutelementen entstandenen Stoffe beruhen. Dabei verweist er auf die durch Benzolvergiftung entstehende *Frank*'sche Aleukie und die akute Leukämie, die beide mit Temperatursteigungen bis 40° verlaufen und deren infektiöse Genese doch abzulehnen bzw. höchst zweifelhaft sei. Eine banal-septische Aetiologie hält *Friedemann* für ausgeschlossen und wendet sich mit seinen Schülern *Kwasniewsky* und *Henning* gegen die besonders von *Brogsitter* vertretene Annahme, daß der so häufig intra vitam wie post mortem negative bakteriologische Blutbefund nicht gegen die vielleicht foudroyant septische Natur der Agranulocytose spreche.

Diese endokrine Hypothese *Friedemann*'s wird von *von Domarus, Ottenheimer* u. a. stark bezweifelt. Auch wendet sich *von Domarus*, ebenso wie *Lenhartz jun.* gegen das Ablehnen der infektiösen Genese auf Grund steriler Blut- und Organbefunde. In der letzten Auflage seines Lehrbuches behandelt *von Domarus* die Agranulocytose in dem Kapitel „Sepsis"!

Auch *Lenhartz* lehnt die *Schultz*'sche Einteilung ab. Die Monocyten- bzw. lymphatische Angina und die Agranulocytose seien ätiologisch nahe verwandt, vielleicht sogar identisch, d. h. also nur graduell voneinander verschieden. Da er an der Schottmüllerschen Klinik 160 sichere Sepsisfälle gesehen hat, ohne unter ihnen eine Blutveränderung im Sinne hochgradiger Lymphocytose oder extremer Leukopenie nachgewiesen zu haben, handele es sich wahrscheinlich um eine Infektionskrankheit mit einem färberisch noch nicht darstellbaren Keime.

Diesen Hypothesen steht nun die Anschauung vieler anderer Autoren gegenüber, welche in der Agranulocytose kein abgegrenztes Krankheitsbild, keine Erkrankung sui generis sehen, sondern sie nur als eine vielleicht konstitutionell bedingte Reaktionsform der hämatopoetischen Organe auf eine bakterielle Allgemeininfektion deuten.

Sie hat zumindest ebensoviel Verteidiger gefunden wie die *Schultz*'sche Auffassung.

Es wurden schon in den Jahren 1904 von *Schwarz*, 1907 von *Türk*, 1909 von *Herz*, 1912 von *Stursberg* und 1913 von *Marchand* Fälle hochgradiger Leukopenie und zum Teil starkem Granulocytenschwund bei Sepsis veröffentlicht. Diese Mitteilungen werden gern als die ersten im Schrifttum verzeichneten Belege für die Sepsistheorie angeführt. *Leon* u. a. erkennen sie aber nicht an, da sie durch hämorrhagische Diathese, Plättchenmangel und Anämie von dem klassischen Bild der Agranulocytose abweichen.

Einen einwandfreien Agranulocytose-Fall mit normalem roten Blutbild und normalem Thrombocytengehalt bringt zuerst *Lauter* im Jahre 1924 als Beweis für die Sepsistheorie, wobei er besonders den Ikterus als typisches Zeichen der Sepsis wertet und auf die Möglichkeit einer gewissen individuellen Disposition hinweist. Mit diesem Fall beschreibt er zugleich die erste Heilung einer Agranulocytose.

Im folgenden Jahre wird von *Ehrmann* und *Preuß* zum ersten Mal die Erkrankung beim Mann und damit zu-

gleich die 2. Heilung beobachtet. Auch dieser Fall wird ätiologisch als ein von einer Angina ausgehender septischer Infekt gedeutet.

Darauf folgen Veröffentlichungen von *Barta* und *Erös*, *Bix*, *Brogsitter*, *Chiari* und *Redlich*, *Christoph*, *Dahlen* und *Wahlgren*, *David*, *Dwyer* und *Helwig*, *Feer*, *Hallermann*, *Cäsar Hirsch*, *Hüber*, *Jedlicka*, *Kathan*, *Köhler*, *Leuchtenberger*, *Nagy*, *Pfab*, *Reiche*, *Schottmüller*, *Seiferth*, *Sternberg*, *Stocké*, *Tokue*, *Koji* und *Yasumoto*, *Viktor Weiß*, *Zadek* und *Zikowsky*, in welchen sich diese Autoren gegen die *Schultz*'sche Auffassung wenden, da sie auf Grund ihrer Beobachtungen in der Agranulocytose nur einen Symptomenkomplex, eine seltene hämatologische Reaktion bei infektiös-toxischen Prozessen sehen.

Feer spricht direkt von Sepsis agranulocytotica.

Von *Stocké* werden 1930 86 Agranulocytose-Fälle gesammelt, unter denen sich aber nur 54 mit normalem roten Blutbild befinden, die übrigen 32 Fälle weisen zum Teil eine ausgesprochene Anämie ohne hämorrhagische Diathese (19 mal), teilweise eine hämorrhagische Diathese auf (15 mal). *Stocké* sieht in der *Schultz*'schen Einteilung in reine und symptomatische Formen eine sehr willkürlich gezogene Abgrenzung und hält auch die sogenannten „reinen" Fälle für nur besonders ausgeprägte Formen von Sepsis mit ungewöhnlichem Verlauf.

Im gleichen Jahr stellt *Hüber* nach Ausscheidung aller zweifelhaften Bilder 79 Fälle von Agranulocytose zusammen, darunter 16 Heilungen. Er prüft mit besonderer Aufmerksamkeit die Anamnesen und findet in 49 Krankengeschichten 25 mal Angaben über vorausgehende infektiöse Prozesse, 4 mal Operationen, von denen sich die Kranken nicht mehr erholen und in 15 Fällen ein seit 4 Wochen bestehendes Krankheitsgefühl mit unbestimmten Erscheinungen. In 28 Fällen ist der bakteriologische Befund durch Nachweis zweifellos pathogener Keime wie Streptococcen, Staphylococcen, Pneumococcen und Colibazillen positiv. In anderen

Fällen mit negativem Erregernachweis sollen die pathologisch-anatomischen Befunde auf eine infektiöse Erkrankung hindeuten. *Hüber* kommt zu einem ähnlichen Ergebnis wie *Stocké*: „die Agranulocytose ist nur eine Erscheinungsform einer bakteriellen Allgemeininfektion, für deren Zustandekommen auch eine gewisse Bereitschaft des Individuums verantwortlich gemacht werden muß".

Auch *Zadek* sieht ebenso wie *Sternberg* in den verschiedenen Krankheitsbildern nur „die je nach dem Reiz verschieden stark betonte Antwort eines in seiner Reaktionsweise veränderten Organismus". Er hält die Agranulocytose für primär septischer Natur und glaubt, daß sie, wenn sie nicht in wenigen Tagen tödlich endigt, in die *Frank*'sche Aleukie, d. h. in eine Panmyelophthise übergeht, also nur eine atypische Form der Aleukia haemorrhagica ist.

Frank selbst schreibt über die Agranulocytose: „wahrscheinlich bevorzugt bei dieser Aleukia sensu strictissimo die Noxe das leukopoetische Gewebe nur relativ. Wenn das Mark im ganzen zellarm war, dürfte die Erythropoese wohl auch gelitten haben. Die hohe Zahl der Roten im kreisenden Blut ist sicherlich zum guten Teil auf das Konto der Langlebigkeit der reifen Erythrocyten zu setzen, wobei wahrscheinlich eine Herabminderung der physiologischen Hämolyse eine nicht zu unterschätzende Rolle spielt".

Die *Zadek*'sche Anschauung bestätigen *Cäsar Hirsch* und *von Teubern*, ebenso weisen *Brogsitter* und *von Kreß*, *Nyfeldt*, und *Philiptschenko* auf das Bestehen fließender Uebergänge von der Agranulocytose zur Panmyelophthise hin.

Auch *Morawitz* diskutiert neben der septischen Aetiologie die *Zadek*'sche Auffassung von den näheren Beziehungen der Agranulocytose zur Aleukie *Frank*, eventuell auch zur aleukämischen akuten Lymphadenose. Diese letztere Möglichkeit wird im letzten Jahr erneut von *Rittmann* und *Haslhofer* angeführt, von *Schultz* und *Leon* aber bei der Unkenntnis über die Aetiologie der akuten Leukämie und der Differenz der pathologisch-anatomischen Befunde als unge-

nügend gestützte Hypothese zurückgewiesen. *Morawitz* sieht mit seinem Schüler *Leuchtenberger* vorläufig keine Veranlassung, die Agranulocytose als selbständige Krankheit mit eigener Aetiologie und Pathogenese zu bezeichnen. Eine Krankheitseinheit sei sie wahrscheinlich ebensowenig wie die aplastische Anämie.

Schittenhelm betrachtet, wie ich hier einfügen möchte, die Agranulocytose im Vergleich zu den übrigen hämatologischen Reaktionen als das „Extrem der Toxinwirkung" und sieht in Uebereinstimmung mit *Arneth* in ihr eine hämatologische Reaktion, „bei der sich nur die äußerst schwere — leukopenische — erste Phase der Reaktion entwickelt hat, die jedoch unter günstigen Umständen überwunden werden kann, wobei die noch zur rechten Zeit eintretende reaktive Leukocytose die Heilung ermöglicht".

Manche der genannten Autoren betonen neben der Infektion die konstitutionelle Bedingtheit als den wesentlichsten Faktor für das Zustandekommen der Agranulocytose.

Schon *Türk* nimmt in seinen 2 Fällen von „Sepsis bei Verkümmerung des Granulocytensystems" eine konstitutionelle Minderwertigkeit des Knochenmarks an. Ebenso erklärt *Stursberg* seinen Fall. Wenn auch in der Folgezeit mehrere Fälle mit vorher einwandfrei normalem Blutbild beobachtet werden konnten (*Bock* u. *Wiede, Chevallier, Ehrmann* u. *Preuß, Hill, Ottenheimer* u. a.), so glauben dennoch *Georgopoulos Hallermann, Hueber, Jedlicka, Kathan, Lauter, Nipperdey, Sternberg, Stocké, Stockinger, Zadek, Zetterquist, Zikowsky* u. a. eine besondere Disposition der blutbildenden Organe als Ausgangspunkt der Erkrankung voraussetzen zu müssen. Auch *von Domarus* denkt an diese Möglichkeit.

Zikowsky vermutet eine Schwächung des Organismus entweder durch konstitutionelle Momente, durch vorangegangene akute Krankheit oder infolge eines chronischen Leidens, während *Stockinger* von einer „dauernden oder vorübergehenden Konstitution" spricht.

Nipperdey sieht sogar das entscheidende Moment allein

in der Konstitution und zwar im Sinne einer anaphylaktischen, bzw. allergischen Reaktion des Knochenmarks auf vorausgehende wiederholt gleichartige Infekte. In Fällen, bei welchen anamnestisch diese Infektionen zur Erklärung einer erworbenen Anaphylaxie fehlen, müsse an das Problem der Vererbung gedacht werden.

Dagegen warnen *Bock* und *Wiede, Borchardt, Ehrmann* und *Preuß, Frank, Kaznelson, Licht* und *Hartmann, Marchand, Ottenheimer* und *Schultz* vor einer Ueberwertung der konstitutionellen Theorie, da hiermit die von ihnen beobachteten Hyperleukocytosen im Anschluß an Agranulocytosen kaum in Einklang zu bringen seien.

Die von *Jagic* und *Schiffner* im Status thymo-lymphaticus gesuchte Erklärung lehnt *Versé* ab, da er auf dem Sektionstisch nicht einen einzigen entsprechenden Fall beobachten konnte.

Zuletzt seien noch die agranulocytoseartigen Erkrankungen im Anschluß an antisyphilitische Kuren mit Salvarsan- und Wismutpräparaten und nach Behandlungen mit Radium erwähnt, die verschiedene Autoren veranlaßt haben, die schädigende Ursache in einem bestimmten Toxin zu suchen. *Koch* schreibt: „man muß bei der Agranulocytose eine Intoxikation früher in Betracht ziehen, als eine Infektion. Besondere Schädlichkeiten der neueren Zeit, die wir vorläufig noch nicht kennen, sollten ins Auge gefaßt werden". Auch *Schultz* beschäftigt sich mit diesen Fragen und stellte mit *Steinert* aus dem Schrifttum 16 Fälle agranulocytoseartiger Prozesse nach syphilitischer Behandlung zusammen. Sie finden sich vorwiegend bei Frauen jugendlichen Alters nach Neosalvarsankuren.

Einige dieser Fälle sind von den Franzosen *Aubertin* und *Lévy*, die besonders eingehend auf diesem Gebiet gearbeitet haben, beschrieben worden. Sie glauben auf Grund ihrer Ergebnisse die *Schultz*'sche Umgrenzung erweitern zu müssen und schlagen daher folgende Einteilung vor:

I. Reine Agranulocytosen (agr. pures)

II. A. Agranulocytotische Symptomenkomplexe (syndromes agr. primitifs ou idiopathiques)
1) Agranulocytose mit Anämie.
2) „ mit hämorrhagischem und thrombopenischem Syndrom.
3) „ mit Anämie und hämorrhagischem Syndrom.

B. Sekundäre Agranulocytosen (syndromes agr. secondaires ou symptomatiques)
1) Infektiöse Agranulocytosen
a) im Verlauf von Septikämien
b) im Verlauf von verschiedenen Infektionen
2) Toxische Agranulocytosen
a) durch Arsen und Benzol
b) durch Benzol
c) durch radiologische Schäden.
3) Agranulocytosen bei Leberaffektionen
4) „ als Komplikation bei Erkrankungszuständen des lymphatischen Apparates
a) Agranulocytosen bei Lymphogranulomatose
b) „ als embryonale Knochenmarksreaktion unter Hinweis auf den Fall von *Clerk*, *Deschamps* und *Stiefel* vom Typus der Leukoblastose.

Diese Einteilung veranschaulicht ebenso wie die bisherigen Ausführungen das bunte kaleidoskopartige Bild der Erklärungsmöglichkeiten bezüglich Aetiologie und Pathogenese der Agranulocytose. Wir sehen, fast jede Erklärung findet ihre Gegner und Gegenbeweise, keine Auffassung hat die überzeugende Mehrheit auf ihrer Seite.

Es soll nun über drei weitere Fälle agranulocytoseartiger Erkrankungen berichtet werden, die in den letzten

Jahren im Marburger Pathologischen Universitäts-Institut zur Sektion kamen.

1. Fall:

Fr. H., 30 Jahre alt, Schlossermeister.

Anamnese (Krankengeschichte der Med. Univ.-Klinik).

Ein Bruder litt als kleines Kind an „Krämpfen". Familienanamnese sonst ohne Besonderheiten. Der Kranke ist unverheiratet. Als kleines Kind hat er ebenfalls Krämpfe gehabt. Später nie mehr ernstlich krank, wenn auch immer blaß ausgesehen. Alkohol- oder Nikotinabusus und venerische Krankheiten werden verneint. Vor 7 Monaten (Anfang Januar) mit Schüttelfrösten erkrankt. Etwa 8 Tage mittleres Fieber und zu Beginn der Erkrankung eine leichte Mandelentzündung, die durch Gurgeln gebessert wurde. Kein Husten, kein Auswurf. Heftige Kopfschmerzen, aber keine Steifigkeit der Extremitäten und des Nackens. Seit dieser „Kopfgrippe" fühlt sich der Kranke nicht mehr wohl, ist immer leicht müde und matt. Kein Brennen an der Zunge, keine Beschwerden in Brust oder Leib. Der Kranke wird Ende Mai wegen ständiger Kopfschmerzen, die besonders im Bereich der Stirn lokalisiert sind und seit Mitte April zugenommen haben, sodaß sie sich schon beim Auftreten mit den Füßen äußern, und wegen dauernden Blasserwerdens in die Medizinische Universitätsklinik aufgenommen.

Befund:

Der mittelgroße Kranke befindet sich in ausreichendem Kräfte- und Ernährungszustand. Die Haut zeigt am ganzen Körper, besonders im Gesicht, eine extreme Blässe mit einer Tönung ins Gelbliche. Schleimhäute sehr schlecht durchblutet. Rachen nebst Tonsillen ohne krankhaften Befund. An den Kieferwinkeln und am Halse keine nachweisbaren Drüsenschwellungen. Milz mäßig, Leber nicht vergrößert. Temperatur 38,2°. Puls o. B. Blutdruck 140/65 mmg Hg.

Blutstatus: Hämoglobin 40 %. Erythrocyten 1,75 Mill.; sie weisen mäßige Poikilocytose, Polychromasie und Anisocytose, aber keine kernhaltigen Formen auf. Leukocyten 2800; darunter nur 1 % granulierte Zellen gegenüber 99 % Lymphocyten. Färbeindex: 0,8. Eine Blutaussaat bleibt steril, die Wassermannsche Reaktion ist negativ.

Verlauf:

In der Folgezeit sinken zunächst der Hämoglobinwert auf 30% und die Leukocytenzahl auf 2200. Im Blutausstrich sieht man trotz sorgfältigen Suchens keine Granulocyten mehr, nur noch Lymphocyten. Die Thrombocyten betragen 120 000. — Eine Augenhintergrunduntersuchung am 4. VI. ergibt ziemlich symmetrisch zwischen Macula und Papille eingestreute frische Blutungen, ähnlich wie bei der perniciösen Anämie. Die Nebenhöhlen zeigen sich bei der Durch-

leuchtung frei. — Mitte Juni wird eine Milzschwellung deutlich. Der Kranke klagt unvermindert über Kopfweh und Flimmern vor den Augen. Die Temperatur beträgt 37,5°—38°.

Nach 2 Bluttransfusionen und täglichen Hepatrat- mit Arsendosen macht sich ab Ende Juni bis Mitte Juli eine Besserung bemerkbar. Die Kopfschmerzen lassen nach; der Kranke fühlt sich subjektiv wohler und zeigt eine Gewichtszunahme bis 67,1 kg. Ebenso steigen der Hämoglobinwert bis auf 55 % und die Leukocyten auf 4300. Allerdings finden sich auch jetzt noch keine granulierten Zellen im Ausstrich.

Eine am 13. VII. vorgenommene Sternalpunktion wird in unserem Institut untersucht und zeigt zahlreiche Jugendformen von Leukocyten aus der myeloischen Reihe, vereinzelte Segmentkernige und Eosinophile. Die Oxydase-Reaktion ist an den ziemlich spärlichen Knochenmarkszellen positiv.

Am 15. Juli bekommt der Kranke plötzlich eine schwere Angina mit Temperaturen bis 40,6°, der er innerhalb dreier Tage erliegt.

Im ausgestrichenen Eiter der Tonsillen finden sich keine Leukocyten.

Klinische Diagnose: Agranulocytose.

Die Sektion wurde am 20. VII. 1929 im Pathologischen Institut ausgeführt (Obducent Dr. *Arndt*), und darüber folgendes Protokoll (S. Nr. 220/29) aufgenommen.

166 cm lange, 58,2 kg schwere Leiche eines kräftig gebauten jungen Mannes. Blaurote Totenflecke nicht nur an den abhängigen Partien, sondern auch an den Vorderflächen, besonders der Oberschenkel vorhanden. Auf dem Hauptschnitt zeigt sich am unteren Ende des Sternums eine kleine Blutung in den oberflächlichen Muskelschichten.

Herz: Gewicht 350 gr. Peri- und Epikard glatt und spiegelnd. Die Muskulatur ist kräftig, ihre Farbe braunrot. Wanddicke des linken Ventrikels: 1,5 cm, des rechten: 0,4 cm. Die Innenwand der Kranzarterien und das vordere Segel der Mitralklappe zeigen geringe atheromatöse Fleckungen. Die Klappen sind entsprechend durchgängig.

Lungen: Sie tasten sich im allgemeinen weich durch. Die Unterlappen fühlen sich etwas fester an. In ihrer Pleura sieht man mehrfach kleine Blutungen. Unter der Pleura des rechten Unterlappens liegt ein hirsekorngroßer, von anthrakotischem Hof umgebener verkalkter Herd. Entsprechend finden sich teilweise verkreidete Hiluslymphknoten auf der rechten Seite. Auf der Schnittfläche haben die Lungen eine dunkelblaurote Farbe, und es entleert sich namentlich aus den Unterlappen sehr reichlich schaumiges Blut. Pneumonische Infiltrate

sind nicht nachzuweisen. Die Bronchialscheimhaut ist im rechten Unterlappen ziemlich gerötet.

Halsorgane: Am lymphatischen Rachenring finden sich schwere verschorfende geschwürige Veränderungen, wobei der weiche Gaumen, der Zungengrund und die Epiglottis grünliche schmutzige Verfärbungen zeigen. Der Schleimhaut liegen festhaftende Pseudomembranen unregelmäßig auf, sodaß ein buntes Bild von grünlichgelblich bis rötlichen Farbentönen entsteht. Die Tonsillen sind groß und geschwollen, zerklüftet und ebenfalls mit schmierigen Pseudomembranen belegt. Diese bedecken auch die Uvula, welche bürzelförmig aufgerichtet, verdickt und geschwollen ist. Die Epiglottis zeigt ebenfalls diese Verdickung und Quellung, namentlich an ihrem linken Rand. Von hier aus setzt sich ein starkes Oedem nach unten auf die Gegend der Aryknorpel und die Stimmritze fort. Die vorderen Partien der Zunge sind ebenfalls grünlich schmutzig verfärbt, zeigen aber keine entzündlichen Veränderungen.

Die Oesophagusschleimhaut ist blaß. Die oben beschriebenen verschorfenden Geschwürsbildungen erstrecken sich nur bis auf die unterste Etage des Pharynx. Die Oesophagusschleimhaut bleibt frei.

Bei der Eröffnung der Bauchhöhle findet sich eine sehr große Leber, die den Rippenbogen in der Mamillarlinie um 3 Querfinger überragt. Der Bauchfellüberzug ist überall glatt und spiegelnd.

Milz: Gewicht 320 gr. Maße 17:9:3 cm. Sie ist sehr groß und hat eine deutlich gespannte Kapsel. Die etwas erweichte Pulpa läßt sich leicht mit dem Messer abstreifen. Neben dem Pankreas finden sich mehrere kleine Nebenmilzen.

Das Mesenterium ist fettreich. Die Lymphknoten treten nicht deutlich hervor.

Die Magen-Schleimhaut zeigt stärkere Gefäßzeichnung, ebenso das Duodenum.

Pankreas: ohne Besonderheiten.

Leber: Gewicht 2550 gr. Maße 25:21:16 cm. Die Oberfläche und die Schnittfläche haben eine vorwiegend braune Farbe. Die Consistenz ist fest. Irgendwelche Veränderungen des Parenchyms sind makroskopisch nicht festzustellen.

Nebennieren zeigen eine recht lipoidreiche Rinde und sind in die dicken Fettkapseln der Nieren eingehüllt.

Nieren: an diesen lassen sich die fibrösen Kapseln leicht abziehen. Die Nieren sind recht groß. Maße links: 14:7:3 ½ cm, Gewicht 230 gr, Maße rechts: 13:5 ½:3 cm, Gewicht 170 gr. Ihre Zeichnung ist deutlich, die Farbe etwas blaß. Beiderseits leichte renkuläre Lappung.

Harnblase: weit und dilatiert. Enthält klaren Urin. Schleimhaut sehr blaß.

Prostata: kaum kastaniengroß, gleichmäßig und glatt.

Der rechte Hoden hat Taubeneigröße, der linke ist fast doppelt so groß wie der rechte, etwa hühnereigroß. Das Parenchym ist beiderseits weich. In den linken Scheidenhäuten etwas vermehrte Flüssigkeit.

Die Darmschleimhaut ist im Dickdarm ziemlich gerötet, im Dünndarm blasser, gallig gefärbt. Der lymphatische Apparat tritt nicht besonders deutlich hervor.

Gehirn: Gewicht 1400 gr. Die Flüssigkeit in den Ventrikeln ist leicht vermehrt. Es finden sich keine fremden Herde in der Substanz. In den Sinus sieht man eigentümlich gelbliche Gerinnsel.

Der linke Augenhintergrund zeigt keine erheblichen Veränderungen. Blutungen sind nicht sicher zu erkennen.

Das Knochenmark ist im ganzen Femur himbeerrot, in der Wirbelsäule etwas dunkler gefärbt, ebenso in den Rippen.

Histologischer Befund:

Gaumenmandel: An Stelle der Schleimhaut finden sich nekrotische Massen, in denen sich noch die Schatten von Blutgefäßen erkennen lassen. Inmitten dieser nekrotischen Schleimhaut sieht man große Mengen von Bakterienhaufen.

Knochenmark: Während sich bei Lebzeiten noch einzelne Zellen mit positiver Oxydase-Reaktion nachweisen ließen, finden sich jetzt im Schnittpräparat nur nach langem Suchen ein paar granulierte Formen unter den Zellelementen. (Das noch zu Lebzeiten gewonnene Präparat wurde in der Krankengeschichte beschrieben.)

Milz: Es besteht eine leichte Hyperämie. Auch im Giemsa-Präparat sind nur Lymphocyten und die seßhaften Pulpazellen, dagegen keine polymorphkernigen Leukocyten zu sehen. Nekrose-Herde sind nicht nachweisbar.

Leber: In den Läppchen liegt zentral braunes Abbaupigment. Sonst finden sich keine strukturellen Besonderheiten.

Herzmuskel: In den Schnitten aus dem linken Ventrikel sieht man gelegentlich spärliche fibröse, teilweise auch herdförmige nekrotische Bezirke, die aber nur geringe Ausdehnung besitzen; ferner besteht eine feintropfige Fettstoffablagerung in den Muskelfasern.

Lunge: Etwas Oedem, stellenweise wenig katarrhalisches Exsudat in den Alveolarlumina.

Im Hoden-Schnitt ist das interkanalikuläre Bindegewebe vermehrt. Die Kanälchen erscheinen manchmal etwas atrophisch. Doch ist das spermiogene Epithel gut erhalten. Große lipoidreiche Zwischenzellen.

Das Gerinnsel aus den Hirnsinus besteht fast nur aus Fibrin. Zellen sind ganz vereinzelt beigesellt.

Anatomische Diagnose:

Agranulocytosis. Angina necroticans pseudomembranosa. Oedema epiglottidis. Intumescentia lienis et hepatis. Medulla ossis femoris rubra. Nodulus calcificatus minimus lobi inferioris pulmonis dextri. Calcificationes minimae lymphoglandularum hili pulmonis eiusdem.

Zusammenfassung:

Die klinische und pathologisch-anatomische Diagnose wurde zunächst auf Agranulocytose gestellt. Jedoch läßt eine eingehendere Betrachtung des Falles einige Zweifel hieran aufkommen. Neben der hochgradigen Leukopenie mit nur 1 %, bezw. später 0 % Granulocyten und den charakteristischen Nekrosen im Rachen finden wir auch einen Hämoglobinwert von nur 40 %, der im Verlauf der Krankheit sogar bis auf 30 % heruntergeht, um erst kurz ante finem wieder einen Wert von 55 % zu erreichen. Die Erythrocytenzahl beträgt nur 1,75 Millionen und sinkt ebenfalls parallel dem Hämoglobinwert auf 1,6 Millionen ab. Die roten Blutkörperchen zeigen degenerative Veränderungen im Sinne einer mäßigen Poikilocytose, Polychromasie und Anisocytose. Schließlich lassen sich auch eine Thrombopenie von 120000 Blutplättchen und hämorrhagische Symptome in Form von Augenhintergrundsblutungen und Blutungen in der Muskulatur des Sternums nachweisen.

Es besteht also neben der Agranulocytose eine hochgradige Anämie und Thrombopenie bzw. hämorrhagische Diathese, d. h. eine Alteration der gesamten Hämatopoese; unser Fall entspricht somit eher dem Bild einer Panmyelophthise im Sinne der Aleukia haemorrhagica *Frank*.

Wohl ist verschiedentlich der Einwand gemacht worden, daß im Laufe der Agranulocytose-Erkrankung sicher auch das rote Blut ergriffen werde, und daß die von *Schultz* geforderten „reinen" Fälle nur stürmische, rasch ad exitum führende Attacken seien, bei denen eine Alteration des roten Blutbildes garnicht mehr sich ausbilden könne, welche bei langsamerem Verlauf fast stets zum Vorschein komme. Aber es erscheint ratsam, solange noch das Bild der Agranulocytose so ungeklärt ist und das vorliegende Tatsachen-

material so verschiedene Deutungen erfährt, gegenüber allen Hypothesen äußerst zurückhaltend zu sein und sich streng an die klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde zu halten.

Um eine reine Amyelie handelt es sich hier nicht. Dieses Krankheitsbild wurde von *Ehrlich* im Jahre 1886 zuerst erkannt und als „aplastische Anämie" bezeichnet. Vor einigen Jahren prägte *Klemperer* den Namen „Amyelie". Andere Ausdrücke sind „Amyelhämie" (*Kaznelson*) und „Aplastikämie" (*Parkes Weber*). Die Krankheit ist nicht nur durch das vollständige Fehlen von Regenerationserscheinungen, sondern auch durch eine aktive Zerstörung des gesamten myeloischen Apparates einschließlich aller Abkömmlinge desselben, also auch der Plättchen, ausgezeichnet. Hierzu steht die zeitweilige Besserung des roten und weißen Blutbildes bei unserem Kranken in Widerspruch.

Unser Fall ist ein Beitrag zu den wichtigen von *Kommerell* und *Leuchtenberger, Landé, Lasch, Reye* und *Stocké* gemachten Beobachtungen eines oft schon lange vorausgehenden Granulocytenschwundes. Wenn auch von *Chevallier* u. a. in mehreren Fällen ein normales Blutbild vor dem akuten Stadium der Agranulocytose beobachtet werden konnte, so ist doch zweifellos auch ein längeres latentes Vorstadium mit dem typischen Blutbefund häufig.

Diese Erfahrungen zeigen, wie wichtig bei unklaren Krankheitszuständen eine genaue Blutuntersuchung sein kann, in welcher wir bislang unsere einzige diagnostische Möglichkeit für die agranulocytotischen Frühformen besitzen und die erst seit kurzer Zeit allgemeine Berücksichtigung findet. Meist kommt der Kranke in dem schweren septischen Endzustand zum Arzt, der oft wenig mehr helfen kann. Bei den durch eine genauere Blutuntersuchung erkannten Frühformen läßt sich vielleicht aber durch geeignete Pflege und Therapie mitunter eine Besserung erzielen. Allerdings besteht hier immer die Gefahr, daß irgendeine

Infektion den wehrlosen Organismus überrascht und vernichtet, wie in unserm Fall.

2. Fall:

L. D., 2½ jährige Tochter eines Hüttenarbeiters.

Anamnese (Krankengeschichte der Univ.-Kinderklinik).

Die Eltern und 2 Schwestern im Alter von 17 und 4 Jahren sind gesund. Ein 13jähriger Bruder ist asthmaleidend. Die Großmutter mütterlicherseits starb vor Jahren an Tuberkulose. Das Kind leidet seit Jahren an eiterndem Kopfgneis und hat des öfteren über den ganzen Körper verstreute Eiterpickelchen gehabt. Deswegen noch nicht geimpft. Zwiemilch 9 Monate. Zahnung rechtzeitig. Mit 10 Monaten Laufen gelernt — Am 7. I. 30 Auftreten von Petechien über dem linken Auge und dessen Umgebung, die aber nicht weiter beachtet werden, da sie zunächst wieder verschwinden und erst am 17. I. wieder sichtbar werden. 3 Tage später plötzlich erkrankt mit Fieber um 39° und Durchfällen, die grau-weiß aussehen. Urin sehr dunkel. Außerdem blutet das Kind unaufhörlich aus der Nase. Es bekommt zunächst nur schwarzen Tee, später Milch und Brötchen und wird vom 16 I. ab sehr schläfrig. Keine Kopfschmerzen, auch kein Aufschreien, nur leises Wimmern und Klagen über den Bauch. Auf Veranlassung des Arztes Klinikaufnahme (Universitäts-Kinderklinik).

Befund:

Länge: 91 cm (Soll 89 cm), Gewicht 10,4 kg (Soll 14,2 kg). Großes Kind in schwerkrankem Zustand und mit getrübtem Sensorium. Die Haut ist extrem blaß. Ueber dem ganzen Körper verstreut finden sich kleinste Petechien, an den Unterschenkeln auch einige größere Hämorrhagien. Aus dem linken Nasenloch sickert dauernd etwas Blut. Am rechten Nasenflügel sieht man eine kleine gerötete und mit einer Borke bedeckte Stelle und auf der rechten Wange einen etwa erbsengroßen alten mit Schorf bedeckten Impetigo-Herd. Die Unterlippe ist stark geschwollen und zeigt in der Mitte kleine blutende Stellen, auf die sich das Kind immer wieder beißt. Keine Zahnfleischblutungen. Der Mund ist trocken, die Tonsillen nicht besonders groß, etwas zerklüftet und gerötet, ohne Beläge. Es bestehen keinerlei Drüsenschwellungen, Nackensteifigkeit, Leber- oder Milzvergrößerung, keine pathologischen Reflexe. Puls frequent, klein, regelmäßig. Temperatur 40,2°. Die Lumbalpunktion ergibt einen klaren Liquor mit einem Druck von 160 mm Hg. Pandy negativ, Zuckergehalt normal.

Blutstatus:

Hämoglobin 45 %, Erythrocyten 2,18 Millionen mit Poikilo- und Anisocytose, sowie Polichromasie. Leukocyten 1600, darunter

8% granulierte Zellen (2% Stabkernige, 6% Segmentkernige). 92% entsprechen Lymphocyten. Plättchen: 3:1000—6540.

Verlauf:

Das Kind sieht am nächsten Tage recht verfallen aus. Temperatur 39,6°. Die Menge der Petechien nimmt zu. Die Blutung aus der Nase steht. Nahrungsaufnahme sehr schlecht. Das Kind bricht reichlich Schleim und Blut. Eine Knochenmarksreizbestrahlung der Beine mit Röntgenstrahlen bleibt ohne Erfolg. Immer stärkerer Verfall und gegen 10 Uhr abends exitus. Bakteriologisch: im Stuhl und Urin keine Typhus- und Paratyphusbazillen. Aus dem venösen Blut werden Streptococcen gezüchtet.

Klinische Diagnose: Aleukie? Agranulocytose. Aleukämische lymphatische Leukämie?

Die Sektion wurde am 20. I. 1930 im Pathologischen Institut ausgeführt (Obducent Dr. *Arndt*) und darüber folgendes Protokoll (S. N. 15/30) aufgenommen.

89 cm lange und 9,9 kg schwere Leiche eines ziemlich schlecht genährten Mädchens. Im Gesicht, am Hals und an den Extremitäten, namentlich den Oberarmen, umschriebene dunkelblaurote, fleckförmige Blutungen. An den Oberschenkeln eine sehr deutliche Zeichnung der Hautvenen mit Blutungen in ihrer Umgebung. Mitunter weisen die Hautblutungen in der Mitte oberflächliche Substanzdefekte auf. An der rechten Backe zeigt sich eine pfennigstückgroße Hautblutung mit oberflächlich-zentraler Verschorfung.

Rechts am Scheitel finden sich grindartige Veränderungen der behaarten Kopfhaut.

Das Knochenmark ist in den Lendenwirbelkörpern und im Oberschenkel gleichmäßig blaßrötlich gefärbt. Die Epiphysengrenze ist scharf.

In den Pleurahöhlen findet sich ein geringer hämorrhagischer Erguß. Die Flüssigkeit ist klar.

Auch in der Herzbeutelhöhle etwas vermehrte hämorrhagische Flüssigkeit. Die Pleuraüberzüge, Peri- und Epicard sind glatt und spiegelnd.

Auf dem Pericard liegt ein nur schwach entwickelter Thymus, der kaudalwärts bis 3 cm oberhalb des Zwerchfells, kranialwärts bis an die Schilddrüse heranreicht und sehr platt ist. Markige Schnittfläche. Subcapsulär sieht man kleine Blutungen.

Herz: In der Arteria pulmonalis flüssiges Blut. Der linke Ventrikel ist ziemlich dickwandig und mißt 0,9 cm, der rechte 0,2 cm. Die Herzmuskulatur ist im allgemeinen blaßgelblich. Das Mitralostium erscheint eigentümlich groß, für einen Finger bequem durchgängig. Die Klappenränder sind zart. Weit offenes Foramen ovale.

Lungen: Die Oberlappen und der rechte Unterlappen fühlen sich fester an und sind auf der Schnittfläche dunkelblaurot gefärbt. Jedoch lassen sich keine pneumonischen Infiltrate feststellen. Die Hiluslymphknoten sind nicht besonders groß.

Halsorgane: In den an die Schlüsselbeine ansetzenden Halsmuskeln finden sich umschriebene Blutungen, besonders rechts. Die Lymphknoten des Halses sind groß, auf der Schnittfläche feucht, doch hat man keineswegs den Eindruck einer generalisierten Lymphdrüsenschwellung. Beide Gaumentonsillen zeigen eine mäßige Hyperplasie. Die rechte Tonsille ist eigentümlich hämorrhagisch gefleckt, ihr Gewebe erweist sich beim Durchschneiden als mißfarbig graugrünlich gefärbt. Es zeigt eingelagerte kleine gelblich-nekrotische Herde. Sowohl die Oberfläche der Tonsillen wie auch die des Velum palatinum ist angerauht. Die Uvula ist bürzelförmig verdickt.

In der Pars laryngea pharyngis sieht man eine diffuse Blaurotfärbung der Schleimhaut.

Die Oesophagusschleimhaut weist im weiteren Verlauf etwas Maceration des Epithels und in der Pars abdominalis ausgedehnte Blutungen auf. Die Trachealschleimhaut ist blaß.

Die Innenwand der Aorta und anderer großer Gefäße zeigt ausgedehnte Blutimbibition.

Nach Eröffnung der Bauchhöhle bemerkt man in der Serosa der teilweise geblähten Dünndarmschlingen verschiedentlich dunkelblau-rote fleckförmige Blutungen, bei denen ein zentraler ganz dunkelroter Kern und eine hellere periphere Zone, in der man auch Gefäßzeichnung erkennt, auffällt. Auch retroperitoneal finden sich neben den Gefäßen ausgedehnte Blutungen.

Milz: Maße: 8 : 4 : 2½ cm, Gewicht 30 gr. Die Kapsel ist gespannt. Die Follikel treten auf der himbeerroten Schnittfläche deutlich hervor.

Magen ist stark gebläht und mit dunkel-schwärzlichem Inhalt gefüllt. In der Schleimhaut sieht man ausgedehnte, teils punktförmige, teils auch zu etwas größeren Flecken zusammenfließende Blutungen, namentlich im Fundusteil und nahe der Cardia.

In dem wenig fettreichen Mesenterium sind die Lymphknoten ziemlich groß, von gleichmäßig feuchter Schnittfläche.

Die Duodenalschleimhaut ist gallig gefärbt.

Die Gallenwege sind durchgängig.

Das Pankreas zeigt deutliche Läppchenzeichnung.

Leber: Gewicht 455 gr, Maße: 18 : 12 : 11,3 cm. Unter der Kapsel, namentlich dort, wo das Zwerchfell am rechten Leberlappen sich ansetzt, sieht man oberflächliche Blutungen. Die Farbe ist vor-

wiegend blaß, die Zeichnung auf der Schnittfläche unscharf, wie gequollen. Consistenz etwas zäh, gummiartig.

In der Gallenblase goldgelbe Galle; die Schleimhaut ist zart.

Nebennieren sind schmal, im übrigen ohne Besonderheiten.

In den fibrösen Kapseln der Nieren finden sich kleine Blutungen, ebenso in beiden Nierenbecken. Die Zeichnung der Nieren ist auf der Schnittfläche verwaschen, wie gekocht.

Auch in der Harnblase bemerkt man einige unregelmäßige im Fundusteil eingestreute punktförmige Blutungen. Die Länge der Cervix uteri beträgt 1,3 cm, die des Corpus 1,1 cm. Die Ovarien sind klein-bohnengroß.

In der Mastdarmschleimhaut sieht man streifenförmig in der Längsrichtung angeordnete kleinste punktförmige, in der Colonschleimhaut etwa bis linsengroße, unregelmäßig vertreute Blutungen.

In der ganzen Leiche ist das Blut beim Anschnitt von Gefäßen dünnflüssig, nirgends geronnen.

Histologischer Befund:

In den Abstrichen vom Herzblut der Leiche sieht man nur sehr wenige Leukocyten, und zwar fast nur lymphocytäre Formen, ferner auffallend große Mengen von Streptococcen.

In den Abstrichen der Gaumenmandel ebenfalls viele Streptococcen und andere Bakterien. Die Schnitte der rechten Gaumenmandel zeigen auf dem vielfach zerstörten Epithel der Schleimhaut eine aus Fibrin und lymphoiden Zellen aufgebaute Pseudomembran mit massenhaften Bakterien zwischen den einzelnen Lagen.

Im entkalkten Schnitt des Knochenmarks findet sich in den Maschen des ausgesprochenen Fettmarks ein sehr spärlicher Zellgehalt: große Knochenmarksriesenzellen und vor allem viele kleinzellige Rundzellen. Dagegen werden gelapptkernige oder deutlich granulierte Formen vermißt. Die Knochenmarkriesenzellen zeigen verschiedentlich Stadien der Kerndegeneration, besonders Karyolyse.

Milz: Starke Hyperämie der Pulpa. Das Reticulum ist deutlich vermehrt, die Follikel treten dagegen zurück.

Leber ist schlecht färbbar und zeigt schon starke autolytische Veränderungen. In diesem Sinne wird auch eine Dissoziation der Leberzellbalken gedeutet. Sehr auffallend ist eine fast elektive starke Verfettung der Kupffer'schen Sternzellen.

Nieren: Die Kanälchenepithelien, besonders die Tubuli contorti sind schlecht färbbar. Eine mäßige Fettstoffablagerung findet sich vorwiegend im Papillengebiet in Form feinster Tröpfchen.

Anatomische Diagnose:

Amygdalitis pseudomembranacea necroticans streptomycotica,

praecipue dextra. Steatosis cellularum Kupfferi hepatis. Streptococcaemia (Agranulocytosis secundaria. Thrombopenia). Haemorrhagiae multiplices integumenti. Haemorrhagiae intermusculares regionis colli dextri, subserosae intestini multiplices, mesenterii. Haemorrhagiae maiores tunicae mucosae ventriculi et minores tunicae mucosae intestini.

Zusammenfassung:

Hier sehen wir das ausgesprochene Bild einer Panmyelophthise und gleichsam eine Steigerung unseres 1. Falles. Neben der Leukopenie von nur 1600 Zellen mit einer relativen Lymphocytose von 92% und mit nur 8% granulierten Elementen besteht eine hochgradige Thrombopenie (6540 Plättchen -- 3 : 1000) und eine Anämie mit 45% Hämoglobin und 2,18 Millionen Erythroycten. Diese zeigen Poikilo- und Anisocytose und Polychromasie.

Die für die Amyelie angenommene primäre Zerstörung des myeloischen Apparates läßt sich in unserem Falle pathologisch-anatomisch nicht sicher belegen. Wir sehen makroskopisch ein blaß-rötliches Knochenmark und in den Schnittpräparaten ein ausgesprochenes Fettmark mit sehr spärlichem Zellgehalt. Die Riesenzellen zeigen deutliche Degenerationsformen der Kerne. Aber es finden sich auch kleine Rundzellen, die für eine aleukämische Lymphadenose sprechen könnten. Da sie in keinem anderen Organ mehr anzutreffen sind, auch keine unterstützende Befunde wie generalisierte Lymphknotenschwellung oder wenigstens Milztumor erhoben werden, ist die Diagnose „Amyelie" entsprechender.

Die Zugehörigkeit der unter dem Bilde einer Amyelie auftretenden Blutungen zu dem Begriff des Morbus maculosus ist umstritten (*Morawitz, Schultz*). Auch bildet die essentielle Thrombopenie meist einen Dauerzustand mit relativ guter Prognose und beginnt nicht so stürmisch mit solch hohen Temperaturen wie unser Fall, sondern mehr schleichend. Deshalb möchte ich diese hämorrhagische Diathese nur als ein Symptom deuten.

Aus dem venösen Blute des Kindes konnten intra vitam Streptococcen gezüchtet werden. Diese fanden sich

auch massenhaft später im Leichenblut und in den Abstrichen und histologischen Schnitten der untersuchten Gaumenmandel. *Naegeli* ist der Ansicht, daß es sich bei der aplastischen Anämie häufig um septische Infektionen handelt. Ob in unserem Fall die Sepsis ätiologisch in Frage kommt, und in welchem Zusammenhang sie vielleicht mit dem dauernd eiternden Kopfgneis des Kindes steht, läßt sich schwerlich entscheiden.

3. Fall:

A. S., 53 Jahre alt, Schneidermeistersfrau.

Anamnese: (Krankengeschichte der Med. Univ.-Klinik).

Kinderlos. Familienanamnese ohne Besonderheiten. Bis jetzt immer ganz gesund gewesen. — Vor 3 Wochen läßt sich die Kranke wegen Schmerzen einen Zahn ziehen. Im Anschluß daran kommt es zu einer Vereiterung mit Fieber, sodaß der Zahnarzt noch weitere Zähne zieht. Die Kranke fühlt sich schlecht und legt sich zu Bett. Ein anderer hinzugezogener Arzt macht gegen die „Blutvergiftung" Einspritzungen. Das Fieber bleibt hoch. Die Kranke hustet und ist verschleimt. Aus dem Munde kommt Eiter. — Ob vor der Extraktion eine Angina bestand, ist unbekannt.

Die Kranke wird am 31. I. 31 in die Medizinische Univ.-Klinik aufgenommen.

Befund:

Mittelgroße Frau in gutem Ernährungs- und schwerem Krankheitszustand. Fragen werden nur langsam und schlecht beantwortet. Die Haut ist im Gesicht leicht ikterisch verfärbt. An den Armen und Beinen ein zum Teil konfluierendes, zum Teil erhabenes erbsengroßes Exanthem Sichtbare Schleimhäute gut durchblutet. Am Kreuzbein leichtes, an beiden Beinen deutliches Oedem. Am Hals keine nachweisbaren Drüsenschwellungen. Oeffnen des Mundes sehr beschwerlich. Zunge braun borkig belegt, ebenso der Gaumen. Rachen stark gerötet. Im Oberkiefer nur noch wenige Zähne, die übrigen sind extrahiert. Aus sämtlichen Alveolen quillt dicker Eiter. Das Zahnfleisch ist stark aufgelockert. Der Leib ist fettreich, nicht druckempfindlich. Die rektale Untersuchung ist auffallend schmerzhaft, doch ohne sicheren Befund. Reflexe normal. Puls 112—148, Temperatur 39,3°.

Blutstatus:

Hämoglobin 75 %. Erythrocyten 4,2 Millionen; Leukocyten 2000; Segmentkernige 1 %; Monocyten 4 %; Lymphocyten 95 %.

Urin: Reaktion: sauer, Eiweiß: Trübung; Zucker: negativ;

Sediment: granulierte Zylinder, Bakterien; Urobilin: negativ; Urobilinogen: vermehrt; Bilirubin: positiv; Diazo: negativ.

Verlauf:

Die Kranke reagiert bereits wenige Stunden nach der Aufnahme nicht mehr und stirbt trotz Cardiaca am nächsten Morgen.

Klinische Diagnose: Agranulocytose. Sepsis.

Die Sektion wurde am 2. II. 1931 im Pathologischen Institut ausgeführt (Obducent Dr. *Rix*), und darüber folgendes Protokoll (S. Nr. 32/31) aufgenommen.

162 cm lange, 63,4 kg schwere weibliche Leiche in gutem Ernährungszustand. Die Haut ist leicht strohgelb verfärbt, vor allem am Kopf. In den nicht gelblichen Bezirken ist sie stark anämisch. Am Rücken zahlreiche bläulichrote Totenflecke.

Herz: Im Herzbeutel befinden sich etwa 150 ccm einer klaren, dunkelgelblichen Flüssigkeit. Die Muskulatur ist etwas schlaff, das Herz aber entspricht in seiner Größe der Faust der Leiche. Gewicht: 280 gr. Die Farbe der Muskulatur etwas anämisch braunrot. Wanddicke links 1,1 cm, rechts 0,5 cm. Die Ostien sind entsprechend durchgängig. Endocard und Klappen sind ebenso wie die Coronararterien zart. Das Foramen ovale ist geschlossen. Subepicardiale Blutungen finden sich nicht. Der Anfangsteil der Aorta ist ziemlich eng, die Intima zart.

Lungen: Die Lungen sind überall gut lufthaltig, in den Unterlappen etwas dunkler gefärbt. In den Oberlappen je ein kleiner verkalkter Herd, der beiderseits eine narbige Einziehung des Pleuraüberzuges aufweist und sich rechts im Spitzengeschoß befindet. Sonst sind keine Verdichtungsherde durchzutasten.

Halsorgane: Auf der Zunge finden sich einige ganz kleine oberflächliche Geschwüre. Der Rachenring ist stark verändert, seine Schleimhaut intensiv gerötet. Beide Tonsillen zeigen sich hochgradig entzündlich verändert, vor allem die rechte ist sehr zerklüftet, stellenweise nekrotisch. Die linke Tonsille erscheint etwas besser erhalten, wenn sie auch ebenfalls stark gerötet und auf dem Schnitt mit gelblichen membranartigen Massen bedeckt ist. Die Schleimhaut ist am Kehlkopfeingang stark gequollen. Direkt über dem Kehldeckel sieht man auf der rechten Seite eine etwa 50-pfennigstückgroße ulcerierte Stelle mit schmutzig gelblich-grauen Belägen. Außerdem zeigen sich im Pharynx in der Höhe des Kehlkopfes mehrere ganz oberflächliche Zerfallsherde der Schleimhaut, deren Grund grauweißlich gefärbt ist und die ziemlich flach sind. Auch an den aryepiglottischen Falten befinden sich beiderseits gelblich gefärbte, offenbar nekrotische Stellen.

Die gesamte Oesophagusschleimhaut ist stark mißfarben, graubräunlich, teilweise direkt schwärzlich verfärbt und anscheinend ne-

krotisch. Bis hinauf zum Kehlkopf läßt sich die Schleimhaut von der darunterliegenden schmutzig gelblich-rötlich gefärbten Muskulatur abheben und ist mit streifigen weißlichen Auflagerungen bedeckt. Von dem Ganzen geht ein außerordentlich stinkender Geruch aus.

Die Aorta ist elastisch, ihre Intima überall glatt und zart.

Nach Eröffnung der Bauchhöhle liegt das Netz in weiter Ausdehnung vor. Das Colon ascendens ist etwas gebläht, die übrigen Darmschlingen nicht. Die Gallenblase ist in ein auffallend langes und schmales, wurstartiges Gebilde umgewandelt und reicht mit ihrer Kuppe bis in das kleine Becken hinunter.

Milz: ziemlich groß. Gewicht: 310 gr. Maße: 15 : 10½ : 4 cm. Die Kapsel ist etwas gespannt, die Oberfläche glatt. Auf dem Schnitt zeigt die Milz eine eigentümlich schmutziggraue bis dunkelrötliche Farbe. Die Follikel und Trabekel lassen sich gut erkennen. Die Consistenz ist weich.

In dem fettreichen Mesenterium sind die Drüsen nicht vergrößert.

In der Magenschleimhaut finden sich an verschiedenen Stellen drei ziemlich scharf begrenzte, oberflächliche Zerfallsherde, welche in ihrem Durchmesser etwa 3 cm betragen. Zwei von ihnen erheben sich etwas über die umgebende Schleimhaut, der dritte zeigt eine schmale wulstförmige Umsäumung. Im übrigen ist die Schleimhaut glatt und zart, nur im Pylorusteil und dem anschließenden Duodenalabschnitt stärker gerötet. Die Papilla Vateri ist für eine Sonde durchgängig. Man fühlt im Ductus cysticus einen ziemlich großen Stein, der anscheinend zu einem Verschluß geführt hat.

Die Gallenblase ist auf eine Länge von 21 cm ausgedehnt und mit farbloser dünnschleimiger Flüssigkeit gefüllt. Im Anfangsteil des Ductus cysticus findet sich, wie schon beschrieben, ein etwa haselnußgroßer Stein.

Leber: Gewicht 2350 gr, Maße: 26 : 15 : 18½ : 9 cm. Der rechte Leberlappen ist lang und schmal von oben nach unten ausgezogen; sein unterer Teil wird durch eine Schnürfurche abgegrenzt. Die Farbe der Schnittfläche ist blaß, stellenweise schmutzig-grau. Die Peripherie der Läppchen erscheint etwas heller als das braunrote Centrum. Ihre Zeichnung ist gut erkennbar.

Nebennieren von entsprechender Größe. Das Mark ist schon ziemlich erweicht, die Rinde gut lipoidhaltig.

Nieren: Gewicht zusammen 345 gr. Sie sind ziemlich groß. Die Farbe der Rinde ist blaßbraunrot.

Die Blase enthält reichlich klaren gelblich gefärbten Urin. Ihre Schleimhaut ist ebenfalls sehr blaß.

An der seitlichen Kante des Uterus zeigt sich unter dem

Serosaüberzug ein kleiner haselnußgroßer derber Knoten (Myom), zwei weitere erbsengroße Knötchen haften der Rückwand an.

Die Rektumschleimhaut ist schmutziggrau-gelblich verfärbt. Unmittelbar oberhalb des Anus bemerkt man eine kleine umschriebene, oberflächliche Nekrotisierung von 1 cm Durchmesser mit flachem Grund.

Im gesamten Dickdarm finden sich überall Nekroseherde, welche vorwiegend auf die Follikel beschränkt bleiben. Sie zeigen einen wallartig erhabenen Rand und glatten Grund und sind größtenteils überlinsengroß. In der Gegend der Ileocoecalklappe und auch im Coecumabschnitt konfluieren sie und erreichen hier bis zu Pfennigstück-Größe. Die Herde sind vorwiegend kreisrund und grau bis schwärzlich gefärbt. Auch der anschließende Teil des Ileum ist befallen. Im übrigen ist die Dünn- und Dickdarmschleimhaut blaß, nur an wenigen Stellen etwas stärker gerötet.

Histologischer Befund:

In Ausstrichen aus dem Leichenblut sieht man neben den roten Blutkörperchen nur Lymphocyten, aber keine granulierten Formen.

Die aus Platten- und Röhrenknochen angefertigten Knochenmarkspräparate zeigen in den Maschen eines Fettmarkes neben reichlichen Knochenmarkriesenzellen vorwiegend kleine einkernige Rundzellen von einwandfrei lymphatischem Charakter. Polymorphkernige Leukocyten sind nicht nachzuweisen. Außerdem finden sich große Zellelemente mit hellem, nicht ganz homogenem Protoplasma. Sie weisen mannigfaltige Bilder von Kerndegeneration, von der Pyknose und Kernwandhyperchromatose bis zur Karyorrhexis, auf.

In Abstrichen von den Tonsillen sieht man eine starke Bakterienflora von Streptococcen, Staphylococcen, Bacterium coli u. a. Auch sind Soor-ähnliche Hefezellen erkennbar. Kulturell lassen sich allerdings auf den verschiedensten Nährböden (Agar, Bouillon, Maltosebouillon, Pflaumenbrühagar, Kartoffelnährböden) keine Hefen, insbesondere kein Soor züchten.

Im Oesophagus sind die Schichten der Muskulatur von diffusen, aber auch herdförmigen Infiltrationen mit einkernigen Zellelementen, größtenteils Lymphocyten und histiocytären Wanderzellen, durchsetzt. Nirgends findet man granulierte Leukocyten. Die oberste Schicht der Submucosa ist nekrotisch, läßt aber noch Schatten von Infiltrationszellen erkennen. In der vollkommen von der Muskulatur abgehobenen ganz kernlosen Schleimhaut ist von der eigentlichen Gewebsstruktur fast nichts mehr zu sehen. Das Ganze wird von Fibrin und massenhaften Bakterien durchsetzt.

Die Herde im Darm zeigen eine leichte wallartige Verdickung um eine zentrale Dellung herum, in deren Bereich die Schleimhaut fast vollkommen nekrotisch und oberflächlich von Fibrinauflagerungen

bedeckt ist. In der darunterliegenden Submucosa besteht eine reichliche Infiltration mit lymphocytären Zellelementen, hin und wieder auch Plasmazellen, Polyblasten und Abkömmlingen des Retikulo-Endothels. Eine Oxydase-Reaktion bestätigt das vollkommene Fehlen granulierter Leukocyten.

Die Milz ist sehr blutreich. Ihre Pulpazellen sind deutlich vermehrt. Nekrosen finden sich nicht.

Ebenso lassen sich auch in der Leber keine Nekroseherde nachweisen. Die Läppchen sind im Zentrum grobtropfig, in der Peripherie mehr feintropfig verfettet. Auch die Kupfferschen Sternzellen zeigen Fettstoffablagerungen.

In den Nieren besteht ebenfalls eine ziemlich diffuse Verfettung, und zwar in den Epithelien der Schaltstücke und Ausführungsgänge.

Anatomische Diagnose:

Agranulocytosis. Amygdalitis necroticans bilateralis. Oesophagitis gravis dissecans cum necrosi totali telae mucosae et submucosae. Ulcera compluria superficialia telae mucosae ventriculi. Enteritis necroticans nodosa disseminata intestini crassi et partis finitimae intestini ilei. Intumescentia lienis. Icterus levis et anaemia universalis integumenti organorumque. Hydropericardium. Sulcus atrophicus lobi dextri hepatis compressione effectus. Calculus biliaris solitarius in ductu cystico. Hydrops vesicae felleae permagnus. Cicatrices veteres tuberculosae lobi superioris pulmonis utriusque. Uterus myomatosus.

Zusammenfassung:

Während in den beiden vorhergehenden Fällen die Diagnose „Agranulocytose" anfechtbar ist, sie höchstens als „agranulocytotischer Symptomenkomplex mit anämischem und hämorrhagischem Syndrom" im Sinne der oben erwähnten französischen Einteilung gestellt werden darf, kann hier von einer „reinen Agranulocytose" gesprochen werden. Der Blutbefund zeigt eine elektive Schädigung des Granulocytensystems bei intakt gebliebener Erythro- und Thrombopoese.

Auffallend ist die enorme Ausbreitung der Nekrosen, die wir von der Mundhöhle bis zum After im ganzen Verdauungskanal vorfinden, besonders im Oesophagus, wo die gesamte Schleimhaut nekrotisch und bis zur Cardia hinunter von der Muskulatur abgehoben ist.

Diese Befunde veranschaulichen deutlich die völlige Widerstandslosigkeit des Körpers.

Ueber ein ähnliches schwerstes Befallensein des Oesophagus hat *Koch* berichtet. Auch *Froböse*, *Fuld, Petri, Rotter, Schnaase, Schultz* u. a. sahen solch ausgedehnte Nekrosenbildungen im Magen-Darmtraktus und im Oesophagus. *Froböse* und *Koch* fanden in ihren Fällen massenhaft Soorpilze und Streptotricheenbündel. Auch wir vermuteten sie in unserem Falle; es ließen sich aber keine Hefen auf den verschiedensten Nährböden züchten.

Rotter und *Schultz* verweisen auf das deutliche Gebundensein der Nekrosen an die Lymphknötchen des Darms. Diese Beobachtung konnte von uns bestätigt werden.

Unter den vorliegenden Knochenmarksbefunden wird in einigen Fällen von ähnlichen großen und hellen Zellen berichtet (*Petri, Oppikofer, Rotter* u. a.). *Oppikofer* und *Rotter* fassen sie als toxisch geschädigte Myeloblasten und Myelocyten auf.

Dem Gallenblasenbefund wird keine ätiologische Bedeutung zugemessen, wenn auch einzelne Autoren sich dahingehend geäußert haben. Darüber soll später berichtet werden.

Die Leber wiegt in unserem Falle 2350 gr und zeigt neben der Schnürfurche nur noch eine stärkere Verfettung der Läppchen und der Kupfferschen Sternzellen. Nekroseherdchen werden weder in ihrem epithelialen noch mesenchymalen Anteil gesehen, auch nicht in der Milz, welche septisch geschwollen ist.

Frank sieht bei der hämorrhagischen Aleukie in der Milz den Ort der Giftbildung. Hier soll ein Leukotoxin gebildet werden, welches auf das Knochenmark einwirkt. Auch beim Typhus glaubt er nicht die im Mark angesiedelten Keime für die Störung der Leukopoese verantwortlich machen zu sollen, sondern die Gewebsreaktionen der Milz und Lymphknoten. Hier komme es zur Hyperplasie der Endothel- und Retikulumzellen, deren Stoffe ihrerseits die Funktion des Markes beeinträchtigen. *Askanazy* spricht direkt von einer „splenogenen Leukomyelotoxikose".

Feer legt auf den Nebennierenbefund großen Wert, da er

in seinen Fällen eine Fettlosigkeit der Rinde beobachtete, was auch von *Oppikofer* bestätigt werden konnte. Es finden sich in dem hier vorliegenden Falle aber keine besonderen Abweichungen.

Wichtig erscheint die Vorgeschichte.

Die angeblich vollkommen gesunde Kranke läßt sich vor drei Wochen wegen Schmerzen einen Zahn ziehen, und es kommt im Anschluß hieran zu einer Vereiterung, welche die Extraktion weiterer Zähne bedingt. Von dieser infektiösen Herderkrankung aus entsteht eine Sepsis, welcher die Patientin erliegt.

Im Schrifttum sind bislang 6 Mitteilungen von Agranulocytose im Anschluß an Zahnextraktion veröffentlicht worden, hierunter befinden sich 2 Fälle von *Hill* mit normalem Blutbefund vor der Extraktion von 2 bzw. 8 Zähnen! Ferner berichtete *Seiferth* auf der letzten Oktobertagung der Süd-Westdeutschen Hals-Nasen-Ohrenärzte in Koblenz über einen Fall von Agranulocytose nach Tonsillektomie mit kurz vorausgehender Hyperleukocytose und verwies auf eine ähnliche Beobachtung von *Brogsitter* und *von Kress*.

In unserem Falle fehlt der Blutbefund vor der ersten Zahnextraktion. Somit läßt sich nicht sicher ausschließen, daß der Granulocytendefekt und damit die Widerstandslosigkeit der Gewebe schon länger bestehen.

Um in der Deutung der Aetiologie und Pathogenese unserer Beobachtungen größere Klarheit zu gewinnen, wurden nochmals sämtliche unter der Diagnose „Agranulocytose" beschriebenen Fälle des Schrifttums herausgesucht und in Tabellenform unter den interessierenden Gesichtspunkten wie: Alter, Anamnese, Verlauf und Ausgang der Erkrankung, Blutbild, Obduktionsbefund, vermutliche Aetiologie u. a. geordnet.

Dabei ergibt sich eine Uebersicht über 317 Fälle.

Während *Fuld* noch vor einem Jahr unter 130 Mitteilungen 107 reine Agranulocytose-Fälle zusammenstellt, finden sich jetzt 248 eindeutige Krankheitsbilder im Schrifttum, welche neben den Nekrosen die im allgemeinen anerkannten, Forderungen einer hochgradigen Leukopenie mit isolierter Schädigung des Granulocytensystems und annähernd normalem roten Blutbild und Plättchengehalt, d. h. also mit Fehlen allgemeiner hämorrhagischer Diathese und Anämie, erfüllen.

Die 248 Agranulocytose-Fälle, die den folgenden Betrachtungen zu Grunde gelegt werden sollen, haben bisher nur bewiesen, daß die ursprünglich von *Schultz* gegebene Umgrenzung zu eng gefaßt ist. Wie es bei anderen Krankheitsbildern, z. B. Sepsis nach Angina, nötig wurde, müssen auch hier durch Erweiterung der klinischen und pathologischen Erfahrungen die zuerst gezogenen Folgerungen, daß die Erkrankung nur Frauen im mittleren Alter befalle und stets mit Ikterus und dem Tod verbunden sei, verbessert werden.

Wir finden die Agranulocytose beinahe in jedem Lebensalter vom 3 Monate alten Säugling (*Christoph*) bis zum 82jährigen Greis (*Baltzer*). Ein Befallensein des weiblichen Geschlechts ist in 135 Fällen angegeben worden, davon entfallen 59% auf die Zeiten zwischen dem 35.—65. Lebensjahr. Das männliche Geschlecht ist 56mal betroffen worden; bei den restlichen 57 Fällen fehlt mir die Geschlechtsangabe.

Ikterus ist nicht immer vorhanden.

Daß die Agranulocytose eine sehr ernste und schwere Erkrankung ist, bestätigen alle zur Beobachtung gekommenen Fälle. Jedoch verläuft sie nicht immer tödlich. Es sind bisher 56 Heilungen bzw. Besserungen beschrieben worden.

Hierher gehört eine bemerkenswerte Operationsfolge, über die kürzlich *Marschik* in Wien berichtet hat. Nach der *Uffenorde*'schen Methode wurde von außen der von der Tonsille aus entstandene Krankheitsherd und die Gefäßscheide freigelegt, die Vena jugularis reseziert und die erkrankte Tonsille ausgeschält. Bei der Operation fand sich

kein Abszeß, nur die Wand der Vene war verfärbt. *Marschik* konnte schon 24 Stunden nach der Operation einen Anstieg der Leukocyten beobachten.

Außerdem kommt es 13 mal zu einem Rückfall, der meist einige Monate anhält. 3 mal wird ein ausgesprochen zyklischer Verlauf, ein Kommen und Gehen der Krankheit beobachtet (*Friedemann, Leuchtenberger, Stockinger*). Auch *Gundrum* macht eine ähnliche Mitteilung, nur fehlen die Blutbefunde der vorausgehenden Attacken. *Friedemann* berichtet sogar von 5 Rezidiverkrankungen bei demselben Kranken, die jedesmal prompt durch Bestrahlung beeinflußt wurden.

Diese Verlaufsart erinnert sehr an eine andere Blutkrankheit, die perniziöse Anämie. Hier sind natürlich auf der einen Seite durch Vervollkommnung der therapeutischen Möglichkeiten und durch ein früheres Erfassen der Fälle immer günstigere Besserungen erzielt worden. Andererseits kennt man aber auch weitgehende spontane Remissionen des Blutbefundes und Allgemeinbefindens bei der Perniciosa, die oft monatelang anhalten.

Auch unsere Kenntnis über die Lokalisationen der Nekrosen hat sich im Laufe der Jahre erweitert. Eine genaue Uebersicht findet sich in der Arbeit von *Fuld*. Ergänzend sei hier auf die vor kurzem von *Fahr* gemachte Beobachtung von Nekrosen in den weichen Hirnhäuten hingewiesen.

In 59 Fällen konnten pathogene Keime weder im Blut noch in den Organen nachgewiesen werden.

Demgegenüber stehen 62 positive bakteriologische Befunde. Und zwar handelt es sich in

17 Fällen um Streptococcen,
12 mal um Staphylococcen,
12 mal um Pneumococcen,
5 mal um Diplococcen; darunter 1 mal Diplococcus lanceolatus und 1 mal Diplococcus capsulatus (letzterer wird als Mutationsform des Streptococcus mucosus aufgefaßt) und

je 1 mal um den Pfeifferschen Bazillus, Micrococcus catarrhalis, Bacillus pyocyaneus, Bacillus acidi lactici aerogenes, Bacillus putriformis und Gram-positive Stäbchen.

In den übrigen 127 Fällen ist ein genauerer Befund nicht angegeben worden. Wahrscheinlich konnte bei dem oft so kurzen und foudroyanten Verlauf der Agranulocytose zum Teil eine Blutaussaat intra vitam nicht mehr angelegt werden.

Die fast gleichgroße Zahl steriler Blutbefunde sagt an und für sich wenig. Wir wissen von *Brogsitter, Curschmann, Gessler, Jungmann, Lenhartz, Löwenhardt, Morawitz, Lempe* und *Schottmüller,* daß der negative Ausfall einer Blutkultur keineswegs dafür beweisend ist, daß keine Allgemeininfektion vorliegt. Bekanntlich kann auch bei reiner Sepsis nur etwa in der Hälfte der Fälle ein positives Ergebnis erwartet werden.

Unter den 248 Agranulocytosen geht 40 mal, mit unserm Fall III 41 mal, d. h. in 17%, anamnestisch ein infektiöser Prozeß oder operativer Eingriff voraus, nach dem der Kranke fiebert und sich nicht mehr erholt, und den wir somit als die Quelle einer Allgemeininfektion werten dürfen. In 37 weiteren Fällen ist der Zusammenhang zwischen vorausgehender Infektion und dem Auftreten der Agranulocytose nicht ganz eindeutig.

Ich komme somit zu einem geringeren Prozentsatz als *Hüber,* der 1930 unter 79 Agranulocytosen 31 Anamnesen mit dem Hinweis einer allgemeinen infektiösen Ursache der Erkrankung zusammenstellte.

Es ist gewiß schwer, bei den sich findenden Angaben nach beiden Seiten genügend kritisch zu bleiben. Man kann aber kaum auf der einen Seite sämtliche Anamnesen mit fieberfreien Intervallen bis zu ½ Jahr zwischen der vermeintlichen primär infektiösen Herderkrankung und dem Ausbruch der Agranulocytose oder mit einem seit längerer Zeit bestehendem Krankheitsgefühl mit unbestimmten Symp-

tomen, leichter Ermüdbarkeit, Müdigkeit und Schwäche für septisch erklären, wenn auch Fälle mit jahrelang ruhender Infektion bekannt sind, die noch spät zur Katastrophe führten. Ebensowenig darf man andererseits wirklich fieberhafte Vorgeschichten ausschließen. Vielfach sind die Mitteilungen je nach Einstellung der Autoren gedeutet worden. Wenn z. B. *Hüber* als Beweis für seine sehr weitgehende Beurteilung der anamnestischen Angaben den Fall von *Zikowski* bringt, welcher bei einer Agranulocytose-Kranken am 3. Tag den „Staphylococcus mucosus" in Reinkultur findet, der bei einer vor einem halben Jahr überstandenen Otitis media bilateralis von dem damals behandelnden Arzt schon „vermutet" wurde, so dürfte ein solcher Fall hinsichtlich seiner Entstehungsweise keineswegs eindeutig erscheinen.

Hier liegt der Einwand nahe, daß diese in 17% der Fälle anscheinend primär gefundene Sepsis auch schon durch eine vorausgehende Widerstandslosigkeit des Körpers infolge Granulocytenmangels bedingt sein kann, also ebenfalls sekundärer Natur ist. Dem widersprechen aber 8 Beobachtungen mit normalem Blutbild vor oder mit Beginn der septischen Erkrankung (*Bantz, Chevallier* zit. von *Kommerell, Dwyer* und *Helwig, Ehrmann* und *Preuß, Hill, Landé, Nipperdey*).

In 2 weiteren Fällen bestand bei der ersten Blutuntersuchung schon eine gewisse Alteration des weißen Blutbildes, die immerhin als eine Veränderung eines vorausgehenden normalen Blutbildes aufgefaßt werden kann. *Weiß* zählte bei einem Kranken mit Otitis media 3300 Leucocyten mit 38% granulierten Zellen und sah während der kurz darauf folgenden Agranulocytose diese Werte auf 1480 bzw. 1% absinken; und von *Georgopoulos* wurden bei einem Kranken, der sich von einem Denguefieber nicht erholen konnte und 2 Monate später an Agranulocytose erkrankte, zunächst noch 2000 Leukocyten mit 24% Granulocyten gefunden.

Georgopoulos beschreibt noch einen 2. ähnlichen Fall mit 8000 Leukocyten und 69% Granulocyten vor der Incision eines Zahnabs-

zesses, der sich 2 Tage später eine tödliche agranulocytoseartige Erkrankung anschloß, die aber daneben zu einer deutlichen Schädigung des roten Blutes und der Thrombocyten führte. Deswegen kann dieser Fall hier nicht gezählt werden.

Wir haben somit 8 sichere und 2 wahrscheinliche Anhaltspunkte dafür, daß die Sepsis bei der Agranulocytose nicht nur sekundär durch die Nekrosepforten ihren Eingang findet oder durch vorausgehenden Granulocytenmangel begünstigt wird, sondern auch die primäre Noxe bilden kann.

Hierbei handelt es sich keineswegs nur um die hochtoxischen Sepsisformen, bei denen der Reiz in eine Lähmung des Knochenmarks und damit die Hyperleukocytose in die prognostisch ungünstige Leukopenie umschlägt. Von den 8 erwähnten Fällen gingen 4 nach leichterem Verlauf in Heilung aus (*Ehrmann* und *Preuß*, *Hill*, *Nipperdey* und *Landé*).

Für die septische Aetiologie spricht, wie schon erörtert, auch sehr die vor kurzem von *Marschik* erzielte erste operative Besserung einer Agranulocytose, wobei er sich der von *Uffenorde* für die Sepsis nach Angina vorgeschlagenen Methode bediente.

Warum finden wir bei den septischen Erkrankungen dann nicht häufiger eine Verminderung bezw. ein Fehlen der Granulocyten?

Wie schon erwähnt, konnte *Lenhartz* an der Schottmüllerschen Klinik bei 160 sicheren Sepsisfällen keine Blutveränderung im Sinne extremer Leukopenie oder hochgradiger Lymphocytose feststellen. Ferner sind Fälle beobachtet worden, wo im Laufe der klinischen Behandlung irgendeiner zweiten Erkrankung erst zufällig das agranulocytotische Blutbild entdeckt wurde. *Reye* beschreibt, wie eine 45jährige Näherin mit nur 1800—700 Leukocyten und 15—7% Granulocyten monatelang mit stets völlig normalen Temperaturen nicht im Bett zu halten war, ja, schließlich wegen absoluten Wohlbefindens nach Hause entlassen werden mußte. Es erscheint daher nicht berechtigt, die Agranulocytose als eine spezifisch septische Komplikation aufzufassen. Diese

Tatsachen drängen vielmehr zu der Annahme, daß hier wie bei jedem Lebensgeschehen neben der örtlichen Veranlassung eine besondere Bereitschaft des Organismus eine maßgebende Rolle spielen muß. Ich habe deshalb die Angaben des Schrifttums auch daraufhin durchgeprüft, ob nicht die agranulocytäre Reaktion auf einer konstitutionell bedingten Minderwertigkeit der blutbildenden Organe beruht.

Dabei bin ich mir bewußt, daß manche Mitteilungen unter einer besonderen Einstellung gebracht wurden, sodaß sie anamnestisch nicht immer erschöpfend sind. Ferner konnten einige Arbeiten der Auslandsliteratur nur im Referat nachgelesen werden. Bei den meisten Autoren findet sich aber in der kritischen Beurteilung ihrer Fälle die Möglichkeit einer besonderen Dispotition erörtert, sodaß man doch eine ziemliche Vollständigkeit der hier interessierenden Daten vermuten darf.

Dieser Prüfung sind sämtliche 317 Mitteilungen des Schrifttums unterzogen worden, die ich für diesen Gesichtspunkt in 3 größere Gruppen einteilen möchte:

1. in die Gruppe der sogenannten „reinen" Agranulocytosen ohne sonstige Abweichungen des Blutbildes,

2. in die Gruppe der agranulocytoseartigen Erkrankungen mit weiteren Veränderungen des Blutbildes (Anämie, Thrombopenie, hämorrhagische Diathese u. a.),

3. in die Gruppe der toxischen Agranulocytosen.

Die 248 Fälle der **1. Gruppe** sind die wichtigsten und bislang ausschließlich von uns betrachtet worden.

Es werden hier 5 Krankengeschichten mitgeteilt, in denen eine seit früher Kindheit bestehende auffallende Blässe, Blutarmut oder Hinfälligkeit betont wird, und die somit auf eine konstitutionelle Schwäche der Hämatopoese schließen lassen (*Bock* und *Wiede, Koch, Kommerell, Reye, Zadeck).* Zweimal finden sich ausführlichere Angaben.

Kommerell berichtet von einer 42 jährigen unverheirateten Kranken mit blutsverwandten Eltern und 10 angeblich gesunden Geschwistern.

Die Kranke selbst war seit ihrer Kindheit immer schwächlich. An Kinderkrankheiten hatte sie Masern und Scharlach; mit 12 Jahren sollen die Mandeln und Polypen operativ entfernt worden sein. Mit dem 21. Jahr erkrankte sie an Gelenkrheumatismus, der zu Deformationen der Finger, Kniee und Zehen führte. In den letzten Jahren wurden die Zähne kariös und brachen ab. Die Kranke kommt wegen asthmatischer Anfälle in fieberfreiem Zustand ins Krankenhaus und es wird hier zufällig bei der Untersuchung ein fast völliges Fehlen der Granulocyten (nur 2 %) bei normalem rotem Blutbild und 395000 Plättchen festgestellt. Nach 14tägiger Beobachtung und 4 Bestrahlungen erreicht das weiße Blutbild wieder annähernd normale Werte. Die Kranke fühlt sich 2 Monate wohl, erliegt dann aber einer Rezidiverkrankung. Dabei geht auch dem 2. akuten Stadium eine Latenzperiode von mehreren Wochen voraus, in der das Blut schon charakteristisch verändert ist.

In dem schon erörterten *Reye*'schen Fall der 45 jährigen Näherin lautet die Anamnese wie folgt:

Mutter an Lungenkrankheit, Vater an Halserkrankung, 2 Zwillingsgeschwister im Alter von 8 Wochen gestorben, 1 Bruder totgeboren. Nur ein Bruder ist gesund. Als Kind nie ernstlich krank, aber stets bleichsüchtig, häufig Kopfschmerz. Menses mit 12 Jahren, sehr stark, Menopause mit 43 Jahren. Kein Abort oder Partus. Mit 17 Jahren beginnende Schwerhörigkeit. Mit 28 Jahren wegen schwerer Bleichsucht $^3/_4$ Jahre zu Bett gelegen. Im Anfang des Aufnahmejahres bei Pflege einer Schwerkranken überarbeitet. Viel Kopfschmerz. Mitte Juli leichte Halsentzündung mit Schluckbeschwerden. Seitdem Mattigkeit, Appetitlosigkeit, Schwindel und Taumel beim Gehen. Wegen dieser allgemeinen Schwäche wird die Kranke in der Nervenklinik aufgenommen.

Weiterhin berichtet *Güthlein* von der agranulocytotischen Erkrankung des 5 jährigen Sohnes eines Potators im Anschluß an schwere Scharlachinfektion.

Der Knabe ist körperlich gut entwickelt, leidet aber seit dem 2. Lebensjahr an schweren epileptischen Anfällen. Kurz vor dem Exitus schlägt die Leukopenie von 200 Zellen (darunter 5% Granulocyten) in eine Hyperleukocytose von 32000 Zellen um, und es werden bei der histologischen Untersuchung des rotgrauweißen Knochenmarks neben massenhaften Riesenzellen reichlich myeloische Elemente gefunden

Hier interessiert noch die Mitteilung *Stockinger*'s, der bei einem 38jährigen wiederholt an Agranulocytose erkran-

kendem Manne auch zu Zeiten guten Wohlbefindens und „praktisch völliger Gesundheit“ stets ein Vorherrschen einfacher basophiler Rundzellen und damit eine in abnormen Bahnen verlaufende Blutbildung sah und deshalb als Grundlage für das Zustandekommen der Agranulocytose eine „dauernde oder vorübergehende“ abnorme Konstitution des betreffenden Organismus anschuldigt.

In weiteren 15 Krankengeschichten finden sich Angaben wie: „seit 1 Jahr unter uncharakteristischen Erscheinungen erkrankt, leicht ermüdbar, matt und unwohl“ oder: „seit Monaten starke Glieder- und Gelenkschmerzen, bettlägerig“ oder: „seit Jahren wegen nervöser Beschwerden in ärztlicher Behandlung“. Diese Zustände möchte ich weniger im Sinne *Hüber*'s als Symptome einer vorausgehenden Sepsis werten, sondern glaube vielmehr, daß es sich hier um die von *Kommerell, Landé, Lasch, Reye, Stocké* u. a. gesehenen „latenten Vorstadien“ der Agranulocytose handelt, die sicher viel häufiger sind, als die hier gefundenen. Denn wie in unserem 3. Fall kommen die Kranken oft erst in dem schweren akuten Endstadium zum Arzt, in dem eine genauere Klärung nicht mehr möglich ist. 10 mal erstreckt sich dieses Vorstadium auf Wochen bis Monate, 5 mal auf Jahre.

Während sich diese 22 Mitteilungen für die Auffassung einer genotypischen Konstitutionsschwäche verwerten lassen, ist in weiteren 99 Fällen auf Grund vorausgegangener Infektionen mit der Möglichkeit einer phänotypischen, erworbenen Insuffizienz der Gewebe zu rechnen. Abgesehen von den schon erwähnten 41 Fällen, bei welchen ein deutlicher Zusammenhang zwischen vorausgehender Infektion und dem Ausbruch der Agranulocytose besteht, läßt sich hier allerdings eine Schädigung des myeloischen Systems durch früher durchgemachte akute oder chronische Krankheit nur vermuten, und ich bleibe mir deshalb der Fragwürdigkeit einer solchen Annahme durchaus bewußt. Angaben wie: „vor 14 Tagen Magenbeschwerden nach Fleischgenuß“ oder: „1 Monat vor

dem Tod Quetschung des linken kleinen Fingers“ sind von mir nicht berücksichtigt worden. Gewertet wurden nur die wirklich disponierenden Erkrankungen wie Typhus (in 3 Fällen), rezidivierende Anginen, operative Eingriffe, Furunkulose, Malaria, Tuberkulose, Gelenkrheumatismus, chronische Eiterungen u. a.

Als Beispiel sei ein Fall von *Stocké* angeführt:

Eine 63jährige Wirtschafterin leidet seit ihrer Pubertätszeit dauernd an Halsentzündungen. Im 63. Lebensjahr erkrankt sie wieder an einer schweren Angina, die der verbrauchte Organismus nicht mehr überwinden kann. Die Erkrankung dauert 37 Tage, und das durch vorausgehende ständige Infektionen und Alter geschwächte Knochenmark vermag die während dieser Zeit von den Tonsillen ausgehenden Toxine nicht mehr abzuwehren, sondern erliegt ihrem Ansturm und wird teilweise in seiner Funktion gelähmt. Die Leukocytenbildung hört auf, und die Kranke stirbt an einer Agranulocytose mit nur 500 Leukocyten und 1 % granulierten Zellen.

Für einen Teil dieser Fälle wird man an die Kombination angeborener und erworbener Faktoren denken müssen, die wir schon in dem *Reye*'schen Fall erlebten, wo zu der belastenden Familienanamnese eine Arthritis deformans seit dem 21. Lebensjahre hinzukam.

Auf einen Zusammenhang zwischen Arthritis und Agranulocytose haben schon *Hallermann, Kommerell* und *Lasch* aufmerksam gemacht. Unter den 248 Fällen sprechen 17 Angaben hierfür.

Peritz, später *Koch, Schäfer* u. a. betonen die Häufigkeit von Cholecystitis, Cholelithiasis und Leberschädigungen in den Sektionsberichten des Agranulocytose-Schrifttums. *Schäfer* vermutet sogar „etwa in einem Viertel der bekannten Agranulocytosen krankhafte Veränderungen erheblicher Natur in Leber oder Gallenblase“.

Unter den 248 Fällen finden sich aber nur 23 pathologische Leberbefunde:

1 mal subchronische Leberatrophie (*Schäfer*)
8 mal kleinere Nekrosen des Parenchyms
6 mal trübe Schwellung

5 mal ausgesprochene Verfettung
3 mal trübe Schwellung und Verfettung der Kupfferschen Sternzellen.

Cholelithiasis und Cholecystitis wurden nur in 12 Fällen beobachtet. Deshalb wird man diese Angaben nicht überwerten dürfen, zumal ich unter einer gleichgroßen Anzahl nicht agranulocytotischer Fälle des letztjährigen Marburger Sektionsmaterials allein 52 Angaben einer Gallenblasenschädigung herausschreiben konnte. Diese Zahlen scheinen im übrigen auch erneut dafür zu sprechen, daß der bei der Agranulocytose so häufig gesehene Ikterus hämatogenen Ursprungs ist.

Gegen die Annahme einer angeborenen oder erworbenen Schwäche des Granulocytenapparates haben verschiedene Autoren Stellung genommen, die bei ihren Kranken vor oder nach der Agranulocytose ein normales Blutbild beobachten konnten.

Unter den 248 Mitteilungen sind v o r der Agranulocytose-Erkrankung 15 mal normale Granulo- und Leukocytenwerte teilweise bei früherer Gelegenheit festgestellt worden. In 5 Fällen wurden diese Werte nach der Erkrankung, mitunter auf dem Umwege über eine Hyperleukocytose, wieder erreicht; 10 mal erholte sich das myeloische System nicht wieder.

N a c h der Erkrankung sehen wir in 50 Fällen eine Rückkehr des weißen Blutbildes zur Norm bzw. 16 mal ein Darüberhinauspendeln in eine Hyperleukocytose bis zu 40 950 Zellen (*Roberts* und *Kracke*), die von *Kaznelson* sogar „monatelang" gesehen wurde. Unter diesen 50 Beobachtungen befinden sich 9 tödlich endigende Rezidiverkrankungen, 7 mal tritt bei der Rezidiverkrankung erneut eine Heilung bzw. Besserung ein.

Da 41 Fälle in Besserung übergingen, handelte es sich hier sicher um leichtere Erkrankungsformen, wenn auch die Leukocyten- und Granulocytenwerte nicht weniger herabgesetzt waren.

Man kann zur Erklärung anführen, daß nicht nur eine Insuffizienz des Knochenmarks ohne deutliche Verschiebung der Leukocytenwerte im strömenden Blut durchaus denkbar ist sondern auch ein solches Knochenmark zwar so weit geschwächt sein kann, daß es von dem ersten Ansturm der schädigenden Noxe überrannt wird, bei nachlassender Toxinwirkung sich aber erholt und mit einer Hyperleukocytose unreifer Zellen antwortet. Immerhin hat eine solche Annahme im Hinblick auf die verhältnismäßig große Anzahl dieser Fälle und die zum Teil starken und langdauernden Hyperleukocytosen im Verlauf der Erkrankung etwas Gezwungenes. Die Ergebnisse scheinen mehr dafür zu sprechen, daß die Agranulocytose nicht nur bei Menschen mit genotypisch oder phänotypisch geschwächter Konstitution auftritt, sondern sich auch bei einem wenig oder garnicht insuffizienten Knochenmark zeigen kann, das dann meistens durch den plötzlichen starken Reiz zunächst in seiner Funktion gelähmt wird, sich dann aber anpaßt und Stärke und Dauer des Angriffs mit entsprechender Hyperfunktion abwehrt.

In dieser Auffassung bestärken uns weitere 19 Anamnesen mit dem Inhalt: „aus gesunder Familie, nie ernstlich krank“ oder „früher immer gesund, vor soundsoviel Tagen akut erkrankt“.

In diesem Zusammenhang sind die Bestrahlungserfolge von *Friedemann, Starlinger* und *Neidhardt* nicht unwichtig. Die geringe Dosis von $^1/_{20}$ HED wird ein noch einigermaßen reaktionsfähiges Knochenmark im Kampfe gegen die toxische Wirkung des uns unbekannten Virus weitgehend unterstützen können, während diese Hilfe bei einem von vornherein konstitutionell und konditionell sehr geschwächten Granulocytenapparat versagen muß. Es wäre deshalb von Interesse, einmal die erfolgreich und erfolglos bestrahlten Fälle in ihren Anamnesen zu vergleichen. Uns fehlen hierfür die genaueren Daten in den *Friedemann*schen Mitteilungen.

Eine Vererbung der Agranulocytose oder eine ausgesprochene Konstitutionsanomalie im Sinne des Status thymolymphaticus konnte unter den 248 Fällen nicht nachgewiesen werden.

In der nun zu betrachtenden **2. Gruppe** möchte ich alle die Fälle zusammenfassen, die nicht das reine von *Schultz* für die Agranulocytose geforderte Blutbild aufweisen, also entweder mit hochgradiger Anämie oder Thrombopenie einhergehen oder in anderer Weise sich den Bildern verwandter Blutkrankheiten nähern.

Diese Fälle sind hinsichtlich ihrer Deutung zum Teil noch heute heftig umstritten. Wir können aber nicht an ihnen vorübergehen, da sie zweifellos in den Rahmen unserer Erkrankung noch gehören und gerade wegen der scheinbaren Beziehungen zu verwandten Blutkrankheiten wertvoll sind. Uns sollen nur die Angaben über die vermutete Disposition interessieren.

Es handelt sich um 45 Fälle; zähle ich unsere 1. und 2. Mitteilung hinzu, um 47.

Wie eingangs erwähnt haben schon *Schwarz* (1904), *Türk* (1907) und *Stursberg* (1912) agranulocytoseähnliche Blutbefunde im Verlauf von Sepsis erhoben und sie als die Antwort eines durch „minderwertige Anlage oder Verkümmerung des Granulocytensystems" wehrlosen Organismus auf den infektiösen Reiz aufgefaßt.

Außerdem finden wir 2 Beobachtungen, die auf eine von Haus aus bestehende Irresistenz des myeloischen Systems schliessen lassen.

Im *Leuchtenberger*'schen Fall war der Vater der 18jährigen erkrankten Kontoristin Bluter. Eine Schwester des Vaters litt an hämorrhagischer Diathese. Die Kranke selbst hatte von Kind auf oft starkes Nasenbluten und später starke Blutverluste bei der Periode. Seit 2 Jahren fiel ihr blasses Aussehen auf; sie wurde wegen Blutarmut in die Klinik eingeliefert, wo sie nach 22 Tagen starb.

In unserer 1. Krankengeschichte des 30jährigen Schlossermeisters steht die Angabe, daß der Kranke als kleines

Kind ebenso wie der Bruder (!) an „Krämpfen“ litt und immer blaß ausgesehen hat. Die vor 7 Monaten durchgemachte „Kopfgrippe“ dürfte somit als konditioneller Faktor die schon konstitutionell bestehende Schwäche des Knochenmarks erhöht haben, sodaß der Kranke sich nicht mehr erholen konnte.

Vielleicht gehören auch unser 2. Fall und eine von *C. Hirsch* gemachte Beobachtung hierher. In unserer Anamnese hören wir von einem dauernd eiternden Kopfgneis, der auf eine exsudative Diathese und damit veränderte Konstitution des Kindes hinweist. *Hirsch* erlebte, wie eine 26jährige Mutter sich von der vor 3 Jahren durchgemachten Geburt nicht mehr erholen konnte und seitdem blaß aussah. Mir fehlen nähere Angaben über den Verlauf der Geburt. War er normal, so dürfte die zurückbleibende Schwäche sehr für eine schon vorher bestehende herabgesetzte Leistungsfähigkeit sprechen.

Sehr interessant ist ferner eine Mitteilung von *Bickel:*

Ein 19jähriger junger Mann stirbt an einer 6 Monate dauernden Krankheit, die unter den Zeichen einer aplastischen Anämie, jedoch mit starker absoluter und relativer Lymphocytose gegen Ende des Lebens einhergeht. Autoptisch handelt es sich „wahrscheinlich um eine leukopenische Leukämie lymphatischen Charakters“. „Bei der hämatologischen Untersuchung von Eltern und 3 Geschwistern zeigt sich, daß jeder von ihnen eines von den krankhaften Symptomen aufweist, deren Gesamtheit das pathologische Bild des Erkrankten ausmacht: Leukopenie, relative Lymphocytose, Reduktion der Erythrocyten- oder Plättchenzahl, Eosinophilie“.

Die akute aplastische Anämie, die akute aleukämische Lymphadenose und Agranulocytose werden von *Bickel* auf Schädigungen des Knochenmarks zurückgeführt, für deren Zustandekommen er eine familiäre Konstitution annimmt.

Dieser und der vorher erörterte *Leuchtenberger*'sche Fall sind in dem agranulocytotischen Schrifttum die einzigen wichtigen Belege für das Vorkommen einer familiären Irresistenz des hämatopoetischen und speziell des Granulocytensystems. Auf die von *Julius Weiss* gebrachten Mitteilungen familiärer Leukämie kann hier nicht näher eingegangen werden.

Uncharakteristische Schwächezustände mit Ohrensausen, rheumatischen Beschwerden und Bettlägerigkeit, d. h. die schon in der ersten Gruppe beschriebenen latenten Vorstadien, leiten in 8 weiteren Fällen die Erkrankung ein.

In 19 Vorgeschichten besteht die Möglichkeit einer erworbenen Insuffienz durch vorausgehende Infektionen. 2 mal geht eine Osteomyelitis voraus, 3 mal Gelenkrheumatismus. In den übrigen Fällen handelt es sich um rezidivierende Anginen, Zahneiterung, Nierentuberkulose, Furunkulose u.a.

Gegen die konstitutionelle Hypothese spricht ein Fall von *Reiche*:

Eine 18 jährige, völlig gesunde, ungewöhnlich kräftige, sporttrainierte Tochter gesunder Eltern, ohne alle Zeichen lymphatischer oder hypoplastischer Konstitution erkrankt an einer anscheinend von einer Fissura ani ausgehenden akuten Streptococcensepsis mit thrombopenischer Purpura und leukopenischem und lymphatischem Blutbild und stirbt nach 13 Tagen. Irgendein familiäres belastendes Moment ist nicht festzustellen. Der einzige 15 jährige Bruder hat ein normales Blutbild mit 184000 Plättchen.

Reiche glaubt, daß es hier im Verlauf akutester Sepsis zu einer schweren Vergiftung des Knochenmarks gekommen ist, welches in seiner Tätigkeit teilweise unterbrochen wurde und eine funktionelle Hemmung des neutrophilen Marks erlitt.

Schwerer zu deuten sind 4 tödlich verlaufende Fälle mit Uebergang des agranulocytotischen Blutbildes in das einer anderen Blutkrankheit: bei *Borchardt* in Myeloblastenleukämie, bei *Brogsitter* in akute lymphatische Leukämie, bei *Kathan* und *Janz* in perniciöse Anämie. Herrn Facharzt Dr. *Cohen* (Köln) und Herrn Privatdozent Dr. *Hopmann* (Köln) verdanke ich die Mitteilung eines 5. Falles, bei dem sich die Agranulocytose auf dem Boden einer älteren perniziösen Anämie entwickelte. Diese Fälle weisen auf den engen Zusammenhang der hämatopoetischen Organe untereinander hin und scheinen mir eher für eine kombinierte Funktionsschwäche von mehreren blutbildenden Systemen als für einen besonderen Infektionserreger zu sprechen.

Im 1. Fall fällt die Tatsache auf, daß eine solch schwere

funktionelle Lähmung des Knochenmarks in eine entgegengesetzte, fast zwei Monate anhaltende krankhafte Ueberfunktion unreifer Granulocyten umschlägt. Aehnliche Beobachtungen anschließender Myeloblastose haben auch *von Domarus* und *Schaefer* gemacht. All diese Fälle sind mit größeren Salvarsandosen behandelt worden, sodaß wir an die Möglichkeit einer Salvarsanschädigung denken müssen, und sie somit unserer 3. nun noch zu betrachtenden Gruppe der toxischen Agranulocytosen angehören.

Diese **3. Gruppe** umfaßt 22 Mitteilungen. In 17 Fällen wird das agranulocytäre Blutbild nach Salvarsanmedikation beobachtet, 2 mal nach Radium und je 1 mal nach Wismut (*Bock* und *Wiede*), Hydrargyrum salicylicum (*Klieneberger*) und Sanocrysin (*Jacob* und *Douady*). Eine Rückkehr des Blutbildes zur Norm und eine Heilung treten in dem Wismut- und den 2 Radiumfällen, sowie in den 3 durch Salvarsan bezw. Mesurol oder Spirocid verursachten Erkrankungen (*von Domarus, Leuchtenberger* und *Landsberg*) ein.

Im Salvarsan sind 2 Benzolringe enthalten, und wir wissen nach den Untersuchungen von *Selling*, später *Neumann, Pappenheim* und *Plesch, Veit, Mönckeberg, Sklawunos* und zuletzt *Silberberg*, daß das Benzol ein mächtiges Leukotoxin ist, welches das myeloische System schwerer schädigt als das lymphatische und dementsprechend besonders die polynukleären granulierten Leukocyten des strömenden Blutes stärker angreift als die Lymphocyten. Das erythroblastische Gewebe des Knochenmarks wird ebenfalls zerstört, dagegen werden die zirkulierenden Erythrocyten relativ weniger betroffen. Bei schweren und chronischen Benzolvergiftungen kommt es fast stets zum typischen Bild der Aleukia haemorrhagica, d. h. zu einer Schädigung aller Blutelemente.

Ebenso konnten *Jagic*, *Schwarz* und *Siebenrock* schon im Jahre 1911 im Blutbild von Berufsradiologen eine erhebliche Reduktion der neutrophilen Leukocyten mit einem Vorwiegen der Lymphocyten feststellen.

Da es sich in unseren Fällen aber keineswegs um besonders hohe Salvarsandosen handelt, genügen diese Ergebnisse nicht zur Erklärung der Tatsache, daß sich das agranulocytotische Blutbild doch verhältnismäßig sehr selten im Verlauf der heutzutage außerordentlich häufigen Salvarsanbehandlungen einstellt. Wir sind deshalb gezwungen, auch hier eine besondere Disposition der so erkrankenden Individuen anzunehmen, da wir sonst viel häufiger derartigen Fällen begegnen müßten.

In 2 Krankengeschichten bieten sich uns Unterlagen für diese Auffassung. In der Mitteilung von *Aubertin, Blancstein* und *Lehmann* starb der Vater des Kranken an myeloischer Leukämie und außerdem war der Kranke selbst abgesehen von der Salvarsankur in den letzten 2 Jahren viel mit Arsen in Berührung gekommen. In dem von *Essenfeld* kürzlich beschriebenen Fall eines 23jährigen Studenten, welcher schon bei der ersten Kur nach im ganzen 4,5 gr Neosalvarsan und 10 mal 1,0 ccm Bismogenol der Agranulocytose erlag, ging vor 8 Jahren ein Typhus voraus.

In den übrigen Anamnesen finden sich keine weiteren Anhaltspunkte. Trotzdem werden wir auch hier einen besonders empfindlichen Granulocytenapparat voraussetzen müssen; denn die Lues kommt allein als disponierender Faktor wegen ihrer Häufigkeit und der Seltenheit der Agranulocytose nicht in Frage.

Die 7 beobachteten Heilungen sprechen nicht gegen diese Annahme.

Zusammenfassend möchte ich sagen: wie nach *Meulengracht* für die perniciöse Anämie ausgedehnte statistische Untersuchungen eine „gewisse erbliche Anlage“ ergeben haben, so ist auch für die Agranulocytose in einem Teil der Fälle eine besondere Bereitschaft des myeloischen Systems anzunehmen. Dieses konnte durch eindeutige Mitteilungen belegt werden.

Verschiedene Schädigungen scheinen zusammentreffen zu müssen, um das Krankheitsbild hervorzurufen.

Aufgabe der weiteren Forschung muß es sein, diesen Fragen nachzugehen, um nicht Gefahr zu laufen, durch Ueberwertung äußerer Krankheitsursachen Wesentliches zu übersehen.

Zuletzt möchte ich Herrn Professor Dr. *Versé* für die freundliche Ueberlassung des Themas und die Anregungen, sowie Herrn Privat-Dozent Dr. *Arndt* für die Unterstützung bei der Arbeit meinen ergebensten Dank aussprechen. Herrn Professor Dr. *Freudenberg* und Herrn Professor Dr. *Schwenkenbecher* danke ich ebenfalls für die freundlich gestattete Einsichtnahme in die Krankengeschichten.

Schrifttum.

Abalo, M. Agranulocytotischer Symptomenkomplex. Rev. cub. Oftalm. etc. 1930, 2, S. 458.

Adler. Arbeiten über Biologie und Morphologie der Leukocyten. Fol. haemat. (Lpzg.) 1929, Bd. 38, S. 155.

Arneth. Die qualitative Blutlehre. Klinckhardt 1920, S. 345.

Askanazy. Henke-Lubarsch: Handb. d. spez. pathol. Anat. und Histol., Bd. 1, S. 949.

Aubertin und Lévy. Sur un cas d'agranulocytose pure. Bull. et mém. de la soc. méd. hôp. Paris, 1928, 44, S. 456.

„ L'agranulocytose et les syndromes agranulocytaires. Arch. des maladies du coeur, des vaisseaux et du sang 1928, Nr. 6, S. 369.

„ L'agranulocytose au cours du traitement antisyphilitique. Ann. méd. 1930, 27, S. 151.

Aubertin, Blancstein und Lehmann. Deux cas d'agranulocytoses chez des syphilitiques traités par l'acétylarsan et le bismuth. Bull. soc. méd. hôp. Paris 1929, 45, S. 678.

Bakker und Kyer. Agranulocytosis. Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indië 1929, 69, S. 542.

Baltzer. Beitrag zur Kenntnis der Agranulocytose. Virch. Arch. 1926, Bd. 262, S. 681.

„ Sitzungsber. Aerztl. Ver. Hamburg, 11. Mai 1926, Klin. Wschr. 1926, Nr. 32, S. 1493.

Bantz. Leukämieartige Zustandsbilder mit dem Blutbefund einer extremen Leukopenie. Med. Klin. 1923, H. 51/52, S. 1667.

„ Beitrag zur Frage der Agranulocytose. Münch. Med. Wschr 1925, Nr. 29, S. 1200.

Barta und Erös. Sepsis und Blutbildung. Virch. Arch. 1929, Bd. 272, S. 313.

Basch. Atypische Reaktionen des leukopoetischen Systems. Fol. haemat. (Lpzg.) 1925, Bd. 31, S. 191.

Batten, W., Camp, M. B. und Lond, M. R. A case of agranulocytic angina. Lancet 1929, March 2, S. 440.

Benatt und Pfeuffer. Grippe und Agranulocytose. Münch. Med. Wschr. 1929, Nr. 31, S. 1283.

Benhamou, Nouchy und Sudaka-Planty. Remarques sur un cas d'agranulocytose. Bull. soc. méd. hôp. Paris 1929, 45, S. 1072.

Berblinger. Sitzungsber. Med. Ges. zu Jena, 24. Juni 1931. Münch. Med. Wchr. 1931, Nr. 50, S. 2142.

Bickel. Ueber Beziehungen zwischen akuter aplastischer Anämie, akuter aleukämischer Lymphadenose und Agranulocytose. Wien. Klin. Wschr. 1929, S. 1186.

Bix. Ein geheilter Fall von Sepsis agranulocytotica Türk. Wien. Klin. Wschr. 1928, S. 1185.

Blumenthal. Zwei Fälle von Agranulocytose. D. Med. Wschr. 1928, Nr. 26, S. 1089.

Blumer. The agranulocytic blood picture in conditions other than angina. Amer. Journ. med. Sci. 1930, 179, S. 11.

Bock und Wiede. Ueber Agranulocytose, Aleukie, Amyelhämie und andere Haemocytotoxikosen. Fol. haemat. (Lpzg.) 1930, Bd. 42, S. 7.

Borchardt. Uebergang von Agranulocytose in Myeloblastenleukämie? Med. Klinik 1930, Nr. 10, S. 341.

Brocher. Beitrag zur Agranulocytose und Panmyelophthise, sowie zur Beziehung zwischen Knochenmarkslähmung und Infekt. Ztbl. f. Inn. Med. 1931, Nr. 1.

Brogsitter und v. Kreß. Ueber die Agranulocytose-Krankheit. Eine Kritik der Kasuistik und eigener klinischer Beobachtungen. Virch. Arch. 1930, Bd. 276, S. 768.

Brugsch, Th. Lehrbuch der Inneren Medizin. Urban und Schwarzenberg 1930.

Buck. Agranulocytosis associated with anal ulcer. Journ. amer. med. assoc. 1929, 93, S. 1486.

Burgheim. Zur Röntgentherapie der Agranulocytose. Strahlentherapie 1930, 38, S. 152.

Call, Gray und Hodges. Agranulocytic angina. Report of a case with recovery. Amer. Journ. Roentgenol. 1928, 20, S. 550

Chevallier. La maladie de Werner Schultz. Le sang 1929 Nr. 3, S. 317.

Chiari und Redlich. Zur Frage der Agranulocytose. Wien. Klin. Wschr. 1926, Nr 52, S. 1510.

Citron und Hirschfeld. Ueber hämorrhagische Diathesen und aplastische Anämie bei Syphilisbehandlung. Med. Klin. 1925, Nr. 22, S. 805.

Clerc, Deschamps und Stieffel. Agranulocytose ou leucoblastomatose aleucémique. Bull. soc. méd. hôp. Paris 1927, 43, Nr. 8, S. 295.

Corbia. Sulla cosidetta agranulocytosi. Studi. sassar. 1929, 7, S. 285. Ref. Kgrzbl. Inn. Med. 1930, Bd. 56, S. 234.

Crawford. Amer. Journ. med. Sci. 1928, 175, S. 622.

Christoph. Agranulocytose im Säuglingsalter. Wien. Klin. Wsch. 1929 I, S. 335.

Dahlén und Wahlgren. Beiträge zur Kenntnis der sogenannten Agranulocytose. Acta med. scand. (Stockh.) 1927, Bd. 65, H. 5/6, S. 407.

David. Zur Frage der Agranulocytose. Med. Klinik 1925, Nr. 33, S. 1229.

Dimmel. Diskussionsbemerkung zur Agranulocytose. Ges. f. Inn. Med. Wien, 8. Januar 1931. Klin. Wschr. 1931, S. 382.

v. Domarus. Zur Lehre von der Agranulocytose. Klin. Wschr. 1929, Nr. 17. S. 779.

„ Grundriß der Inneren Medizin. Springer 1929, S. 96.

Dodd und Wilkinson. Hochgradige Aplasie der Granulocyten des Knochenmarks. Journ. amer. med. assoc. 1929. Bd. 90, Nr. 9.

Dwyer und Helwig. Agranulocytic angina. Americ. journ. of dis. of childr. 1928, Bd. 35, Nr. 6, S. 1041.

Efranow, V. und Sarkisjan, A. Zur Frage der Agranulocytose (Neutropenia maligna). Med. Welt 1932, Nr. 3, S. 90.

Ehrlich. Ueber einen Fall von Anämie mit Bemerkungen über regenerative Veränderungen des Knochenmarks. Charité-Annalen 1886.

Ehrmann und Preuß. Ueber Leukopenie und Schwund der Granulocyten bei Sepsis (Agranulocytose). Klin. Wschr. 1925, Nr. 6, S. 267.

Elkeles. Beitrag zu dem Krankheitsbild der Angina agranulocytotica. Med. Klinik 1924, Nr. 46, S. 1614.

„ Die Anginen. Med. Klinik 1929 I, S. 142.

Essenfeld. Ueber Agranulocytose nach Neosalvarsanbehandlung. Münch. Med. Wschr. 1931, Nr. 49, S. 2104.

Fahr. Sitzungsber. Aerztl. Ver. Hamburg, 2. Juni 1931, Münch. Med. Wschr. 1931, Nr. 36, S. 1542.

Farmakidis. De quelques cas d'agranulocytose au cours de la diphterie. Presse méd. 1929 II, S. 1123.

Feer. Beitrag zur Frage der Agranulocytose. Schweizer Med. Wschr. 1926, Nr. 22, S. 551.

Flandin. Un cas d'agranulocytose. Bull. soc. méd. hôp. Paris 1926, 42, Nr. 30, S. 1459.

Frank, E. Aleukia haemorrhagica. Bln. Klin. Wschr. 1915, Nr. 37, S. 961.

„ Die hämorrhagischen Diathesen. Schittenhelm : Handb. d. Krankh. d. Blutes, Berlin 1925, Bd. II, S. 402.

„ Ueber die Pathogenese des Typhus abdominalis. D. Med. Wschr. 1916, Nr. 35, S. 1062.

Franke, O. Ueber recidivierende Agranulocytosen. Fol. haemat. (Lpzg.) 1930, Bd. 40, S. 419.

Frenckner. Angina agranulocytotica and angina monocytotica. Acta otolaryng. (Stockh.) 1929, 13, S. 215.

Friedemann, U. Ueber Angina agranulocytotica. Med. Klinik, 1923, Nr. 41, S. 1357.

„ Ueber Angina agranulocytotica. Ztschr. f. Hals-, Nasen-, Ohrenheilk. 1926, Bd. 13, S. 47.

„ Sitzungsber. Berl. Med. Ges. Okt. 1927. Münch. Med. Wschr. 1927, Nr. 43, S. 1854.

„ Heilung der Angina agranulocytotica durch Röntgenstrahlen. D. Med. Wschr. 1927, Nr. 52, S. 2193.

„ Angina agranulocytotica. Zschr. f. Klin. med. 1928, Bd. 108, S. 54.

Friedemann und Elkeles. Die Röntgenbehandlung der Agranulocytose. D. Med. Wschr. 1930, Nr. 23, S. 947.

Froboese. Pathol. anatomische Vorweisung eines Falles von sogenannter Agranulocytose. Münch. Med. Wschr. 1928, Nr. 11, S. 501.

Fuld, H., Zur Kenntnis der sogenannten Agranulocytosen. D. Arch. f. Klin. Med. 1931, Bd. 170, S. 100.

Gamna. Agranulocitosi e monocitosi come epressioni ematologiche di certe formecliniche di sepsi. Policlinico, sez. med. 1926, 33, H. 10, S. 517.

Georgopoulos. Zur Aetiologie der Aleukia haemorrhagica und der Agranulocytose. Dtsch. Arch. klin. Med. 1931, Bd. 170, H. 5/6, S. 621.

Gerlach, W. Verhandl. Dtsch. Pathol. Ges. Berlin, 1930.

„ Neue Krankheiten, Jahreskurse f. ärztl. Fortbildung, Januarheft 1931.

Gimplinger. Ueber einen Fall von Sepsis mit schwerer Funktionsstörung der hämatopoetischen Organe. Med. Klinik 1924, Nr. 31, S. 1073.

Gordon, W. Agranulocytosis. Annal. intern. Med. 1930, 3, S. 1008.

Grote und Fischer-Wasels. Ueber totale Alymphocytose. Münch. Med. Wschr. 1929, Nr. 49, S. 2040.

Gruber. Med. Ges. Göttingen 5. Juni 1930, Münch. Med. Wschr. 1930, Nr. 33, S. 1429.

Gütig. Ueber die Beziehungen der Hypoleukocytose zum Knochenmark. Berl. Klin. Wschr. 1905, Nr. 34, S. 1067.

Gundrum. Agranulocytic-Angina. Report of a case. Arch. intern. Med. 1928, Bd. 41, Nr. 3, S. 343.

Güthlein. Ueber maligne Neutropenie (Agranulocytose). Fol. haemat. (Lpzg.) 1930, Bd. 39, S. 196.

Hallermann, W. Ein Beitrag zur Frage der Agranulocytose. Fol. haemat. (Lpzg.) 1930, Bd. 42, S. 1.

Haslhofer, L. Anatomische mikroskopische Befunde bei Agranulocytose. Wissenschftl. Aerzteges. Innsbruck 22. Mai 1931. Wien. Klin. Wschr. 1931, Nr. 38, S. 1542.

Hays und Montross. The Laryngoscope 1931, Bd. 41, S. 491.

Helly. Aplastische Leukopenie. Arch. per le scienze med. 1927, Bd. 50, S. 429.

Helly, K. Leukämien in Henke-Lubarsch, Hdb. d. spez. pathol. Anat. I, Abt. II, S. 1015.

Hill, P. H. Acute leukemia and agranulocytotic angina associated with or following the removal of teeth. Report of four cases. California and Western Med. 1926, 25, Nr. 5, S. 609.

Hirsch, Cäsar. Ueber Angina agranulocytotica. Münch. Med. Wschr. 1927, Nr. 18, S. 762.

Hirschfeld. Erfahrungen mit der Oxydase- und Peroxydase-Reaktion. Med. Klinik 1924, Nr. 8, S. 249.

Hoche, O. Ueber die Indikation zur Bluttransfusion bei Agranulocytose. Wien. Klin. Wschr. 1928, Nr. 10, S. 344.

Hochheim, W. und Rosenthal, G. Ein Fall von Paragglutination bei agranulocytotischer Reaktion. Med. Klinik 1930, Nr. 31, S. 1150.

v. Horváth, L. Geheilter Fall einer mit Lungengangraen komplizierten Agranulocytose. Fol. haemat. (Lpzg.) 1928, S. 352.

Hüber, W. Beitrag zur Frage der Agranulocytose. Münch. Med. Wschr. 1929, Nr. 21, S. 881.

„ Beitrag zur Frage der Agranulocytose. Frankf. Zschr. Pathol. 1930, Nr. 40, S. 312.

Hueper, W. C. und O'Connor, D. Agranulocytic Angina. The Laryngoscope 1928, 36, S. 679.

Hunter, R. J. Angina agranulocytotica. Bericht über einen Fall gleichzeitiger Tibiafraktur. Arch. of otolaryngol. 1925, Bd. 2, Nr. 6, S. 629.

„ The Laryngoscope 1926, 36, S. 348.

Hutcheson. Agranulocytosis. Report of five cases with two recoveries. Annal. Intern. med. 1930, Nr. 3, S. 904.

Jacob und Douady. Un cas d'agranulocytose chez une tuberculeuse traitée par la crisalbine. Bull soc. méd. hôp. Paris, 1930, 46, S. 798.

Jaffé, R. H. Agranulocytärer Symptomenkomplex bei Hodgkinschem Lymphogranulom. Münch. Med. Wschr. 1926, Nr. 48, S. 2012.

Jagic und Schiffner. Ueber lymphatische Reaktionen. Wien. Med. Wschr. 1920, Nr. 1, S. 27.

Jagic, Schwarz und v. Siebenrock. Blutbefunde bei Röntgenologen. Berlin. Klin. Wschr. 1911, Nr. 27, S. 1220.

Jagic und Spengler. Klinik und Therapie der Blutkrankheiten. Urban und Schwarzenberg 1928.

Janz. Ein Beitrag zur Kenntnis des agranulocytären Symptomenkomplexes. Med. Klinik 1929, Nr. 21, S. 828.

Jedlicka. Formules hématologiques anormales au cours des septicémies et importance des facteurs endogènes pour expliquer l'apparition de ces formules. Sang 1928. Jg. 2, Nr. 1, S. 10.

Kastlin. Agranulocytic angina. Amer. Journ. of the med. sci. 1927, Bd. 173, Nr. 6, S. 799.

Kathan. Beitrag zur Frage der Agranulocytose. Münch. Med. Wschr. 1931, Nr. 25, S. 1043.

Kaznelson, P. Zur Frage der Agranulocytose. Med. Klinik 1928, Nr. 17, S. 658.

Kindler, W. Zur Frage der Agranulocytose (Schultz) oder Angina agranulocytotica (Friedemann). Mschr. f. Ohrenheilk. 1926, Jg. 60, S. 637.

Kleeberg. Experimentelle Agranulocytose und Streptococcenwachstum. Verhdl. Dsch. Ges f. Inn. Med. 1927, S. 326.

Klein, Th. Agranulocytic angina. Med. Clin. N. Amer. 1929, 12, S. 1057.

Klieneberger. Das Blutbild der akuten Leukämie als passageres Symptom. Münch. Med. Wschr. 1914, Nr. 21, S. 1159.

Koch, W. Ein Fall von Staphylococcensepsis mit eigenartigen Hautveränderungen (Blutblasen), Leukopenie und lymphocytärem Blutbild. Med Klinik 1916, Nr. 19, S. 514.

„ Beitrag zum anatomischen Bild der Agranulocytose. Zbl. Pathol. 1930, 48, Nr. 11, S. 355.

„ Verhandl. dtsch. Pathol. Ges. Berlin 1930, S. 53.

Köhler. Aleukie und Agranulocytose. Dtsch. Arch. Klin. Med. 1927, Bd. 155, H. 3/4, S. 155.

„ Ein Fall von chronisch-hämorrhagischer Diathese bei essentieller Thrombopenie. Klin. Wchr. 1927, Nr. 7, S. 314.

Kommerell. Ein Beitrag zur Klinik der Agranulocytose. Med. Klinik 1929, Nr. 47, S. 1816.

„ Sitzungsber. Med. Ges. Leipzig vom 5. Mai 1929. Münch. Med. Wschr. 1929, Nr. 30, S. 1269. Klin. Wschr. 1929, Nr. 30, S. 1430.

Korach. Ueber gangränöse Prozesse im Rachen bei Schädigung des Granulocytensystems. Med. Klin. 1929, Nr. 30, S. 1171.

Krumbhaar. Amer. Journ. med. sci. 1926, Bd. 172, S. 519.

Kwasniewsky und Henning. Die Monocytenangina. D. Med. Wschr. 1926, Nr. 7, S. 277.

Landé, K. Der agranulocytotische Symptomenkomplex bei Infekten. Klin. Wschr. 1930, Nr. 43, S. 2015.

Landsberg, M. Agranulocytose mit Nekrosen der äußeren Haut. Klin. Wschr. 1930, Nr. 19, S. 891.

Landsberg, M. Agranulocytose mit monocytärer Reaktion. Klin. Wschr. 1929, Nr. 11, S. 507.

„ Hautveränderungen bei Agranulocytose. Med. Klin. 1930 II, S. 1292.

Lasch, F. Ein Beitrag zur Klinik und Pathogenese der Agranulocytose. Med. Klin. 1929, Nr. 11, S. 425.

Lauter. Zur Frage der mit Agranulocytose einhergehenden Fälle von septischer Angina. Med. Klinik 1924, Nr. 38, S. 1324.

Lenhartz. Ueber die lymphatische Reaktion bei Angina unter besonderer Berücksichtigung der Differentialdiagnose. Dtsch. Arch. Klin. Med. 1928, 159, H. 1/2, S. 13.

Leon. Ueber gangräneszierende Prozesse mit Defekt des Granulocytensystems (Agranulocytose). Dtsch. Arch. Klin. Med. 1923, Bd. 143, S. 118.

Leschke. Sitzungsber. Ver. f. Inn. Med.-Berlin, 3. Juli 1922. Med. Klin. 1922, Nr. 30, S. 977.

Leuchtenberger, R. Sitzungsber. Aerztl. Ver. Hamburg, 11. Mai 1926, Klin. Wschr. 1926, Nr. 32, S. 1493.

„ Sitzungsber. Med. Ges. Leipzig vom 5. Mai 1929, Münch. Med. Wschr. 1929, Nr. 30, S. 1269.

„ Beitrag zur Frage der Agranulocytose. Fol. haem. (Lpzg.) 1930, Bd. 39, S. 63.

Licht und Hartmann. Zur Frage der Agranulocytose. D. Med. Wschr. 1925, Nr. 37, S. 1518.

Lindemann, P. Lymphoidzellige Angina, akute Lymphoidocytenleukämie und Agranulocytose. Klin. Wschr. 1930, S. 1451.

Lippmann. Studien über die Steigerung der Resistenz und des Antikörpergehaltes durch Knochenmarksreizmittel: Thorium X. Arsenikalien usw. Zschr. f. exp. Pathol. u. Ther. 1914, Bd. 16, S. 124.

Lipowsky. Beiträge zur Pathologie des Blutes. D. Med. Wschr. 1900, Nr. 21, S. 340.

Linthicum. Californ. and Western Med. 1927, Bd. 78, Nr. 27.

Longcope. Amer. Journ. med. sci. 1922, Bd. 164, S. 781.

Lovett, B. Amer. Journ. med. assoc. 1924, Bd. 83, Nr. 19, S. 1498. Zit. v. W. Schultz: Ak. Erkr. d. Gaumenmandeln, Berlin 1925, S. 122.

Marchand, F. Ueber ungewöhnlich starke Lymphocytose im Anschluß an Infektionen. Dtsch. Arch. Klin. Med. 1913, Nr. 110.

Marschik. Sitzungsber. Ges. d. Aerzte in Wien 30. Okt. 1931, Münch. Med. Wschr. 1931, Nr. 49, S. 2104.

Mengler. Anreicherungsverfahren der Leukocyten bei extremer Leukopenie nebst Beitrag zur Technik der Oxydase-Reaktion. Klin. Wschr. 1929, Nr. 17, S. 782.

Meulengracht, E Erblichkeit und perniziöse Anämie. Fol. haemat. (Lpzg.) 1926, Bd. 32, S. 300.

Meyer (Basel). Agranulocytose nach Impfmalaria. D. Med. Wschr. 1931, Nr. 6, S. 226.

Misch. Fortschritte der Zahnheilkunde. 1926, Bd. 2, S. 630. — 1928, Bd. 4, S. 694.

Mommsen. Die pathologische (toxische) Granulation der feingekörnten Leukocyten, ihre objektive Erkennung und praktisch-klinische Verwertung. Klin. Wschr. 1929, Nr. 52, S. 2420.

„ Die Granula der polymorphkernigen, feingekörnten Leukocyten unter normalen und pathologischen Verhältnissen und ihre gesetzmäßigen Beziehungen zum Ablauf akuter Infektionen. Zschr. exper. Med. 1929, Bd. 65, S. 287.

Mönckeberg. zit. von Silberberg: Das Verhalten des aleukocytären und vitalgespeicherten Körpers gegenüber einer septischen Allgemeininfektion als Beitrag zur Entzündungs- und Monocytenlehre. Virch. Arch. 1928. Bd. 267, S. 483.

Morawitz und Denecke. Blut und Blutkrankheiten. Handb. d. Inn. Med. Mohr und Staehelin, Springer 1926, S. 123, 259 u. a.

Mouson. L'agranulocytose. Presse méd. 1926, 9. oct. Nr. 81.

Moore und Wieder. Journ. Amer. med. assoc. 1925, Bd. 85, Nr. 7, S. 512.

Nägeli. Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 1931. Leipzig 5. Aufl.

Neidhardt. Zur Therapie der Angina agranulocytotica. Münch. Med. Wschr. 1931, Nr. 17. S. 711.

Neumann, W. zit. von Silberberg: Das Verhalten des aleukocytären und vitalgespeicherten Körpers gegenüber der septischen Allgemeininfektion als Beitrag zur Entzündungs- und Monocytenlehre. Virch. Arch. 1928, Bd. 267, S. 483.

„ Experimentelles zur Wirkung des Benzols.' Dtsch. Med. Wschr. 1915, S. 394.

Nipperdey. Zur Frage der Agranulocytose. D. Med. Wschr. 1930 II, S. 1997.

Nyfeldt. Ein atypischer Fall von Agranulocytose. Ugeskr. Laeg. 1930 I, S. 354. Ref. Kongrzbl. Inn. Med. 1931, Bd. 59, S. 58.

Nothmann, M. Zur Klinik der Agranulocytose. Klin. Wschr. 1928, Nr. 45, S. 2159.

Oppikofer, E. Ueber eigenartige Knochenmarksbefunde bei der Agranulocytose. Ziegl. Beitr. Pathol. Anat 1930, Bd. 85, S. 165.

Ottenheimer. Beitrag zur Klinik der Agranulocytose. Med. Klin. 1928, Nr. 32, S. 1236.

Otto, K. Agranulocytose mit Scheidenulcus. Ztbl. Gynäkol. 1930, S. 484.

Pappenheim und Plesch. Experimentelle und histologische

Untersuchungen zur Erforschung der Wirkung des Thorium X auf den tierischen Organismus. Ztschr. f. exp. Pathol. und Ther. 1913, Bd 12, S. 95.

Perrin. Agranulocytose avec anémie et syndrome hémorrhagique. Bull. soc. méd. hôp. Paris 1929, 45, S. 85.

Peritz, E. Agranulocytose unter dem Bild einer Cholecystitis. Ztbl. f. Chir. 1927, Nr. 34, S. 2129.

Petri. Ueber schwere Veränderungen des gesamten Verdauungstraktus bei der sogenannten Agranulocytose. D. Med. Wschr. 1924, Nr. 30, S. 1017.

Piette. Journal Amer. med. assoc. 1925, Bd. 84, Nr. 19.

Pfab. Ein Beitrag zur Frage der Agranulocytose unter Berücksichtigung der Therapie. Wien. Klin. Wschr. 1925, Nr. 49, S. 1302.

Philiptschenko. Zur Frage der Panmyelophtise (E. Frank) und Agranulocytose (W. Schultz). Ztbl. Klin. Med. 1929, 110 S. 457.

Preuß. Ueber Angina mit akuter Lymphoblastose (Lymphoblastenangina). Klin. Wschr. 1926, Nr. 22, S. 993.

Railliet und Ginsbourg. Syndrome agranulocytaire et septicémie à meningocoques chez un enfant de dix ans. Bull. soc. méd. hôp. Paris 1930, 46, S. 1318.

Reiche, F. Thrombopenische Purpura bei akuter Sepsis mit leukopenischem und lymphatischem Blutbild. Med. Klin. 1925, Nr. 38, S. 1418.

Reye, E. Sitzungsber. Aerztl. Ver. Hamburg, 9. März 1926, D. Med. Wschr. 1926, Nr. 27, S. 1153, Münch. Med. Wschr. 1926, Nr. 14, S. 590, Klin. Wschr. 1926, Nr. 23, S. 1059.

„ Sitzungsber. Aerztl. Ver. Hamburg, 28. Mai 1929, D. Med. Wschr. 1929, Nr. 34, S. 1448.

„ Zur Frage der Agranulocytose. Med. Klin. 1929, Nr. 7. S. 257.

„ Ueber Haut- und Schleimhautveränderungen bei der Agranulocytose. Dermatol. Wschr. 1929, II, S. 1895.

Reznikoff, P. Nucleotide therapy in agranulocytose. Journ. clin. Invest. 1930, 9, S. 381.

Rittmann, R. und Halshofer, L. Sitzungsber. Wissenschaftl. Aerzteges Innsbruck, 22. Mai 31, Klin. Wschr. 1931, Nr. 29, S. 1379.

Roberts, St. R. und Kracke, R. R. Agranulocytosis. Report of a case. Journ. amer. med. assoc. 1930, 95, S. 780.

Rose, E. und Houser, K. M. The identity of so-called agranulocytic angina. Report of a case. Arch. int. med. 1929, Nr. 43, S. 533.

Rosenow, E. C. Herdinfektion und elektive Lokalisation. Verhd. d. Dtsch. Ges. Inn. Med. (7.—10. April 1930) 1930, S. 408.

Rotter, W. Beitrag zur pathologischen Anatomie der agranulocytären Erkrankungen. Virch. Arch. 1925, Bd. 258, S. 17.

Rupilius, K. Zur Lehre von der Agranulocytose. Ein Fall spontangeheilter Agranulocytose im Kindesalter. Arch. Kinderheilk. 1930, 90, S. 244.

Rutledge, B. H., Hansen-Pruess, O. C. und Thayer, W. S. Recurrent agranulocytosis. Bull. Hopkins Hosp. 1930, 46. S. 369.

Sabrazès, J. und Bonnel, F. Quelques particularités nouvelles de la myélo-leucémie aigue à propos de l'agranulocytose. Rev. belge sci. méd. 1931. 3, S. 501.

Savitt, L. Agranulocytic angina. A brief review of current literature and a case report. Amer. dent. Surgeon, 1928, 48, S. 391.

Schäfer, R. Zur Differentialdiagnose der Agranulocytose. Dtsch. Arch. Inn. Med. 1926, Bd. 151, H. 3/4, S. 191.

Schilling, V. Das Blutbild. Jena 1929.

Schittenhelm, A. Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe. Berlin 1925, Bd. II, S. 543.

Schmidt, M. B. Verhandl. Dtsch. Pathol. Ges. Berlin 1930, S. 10.

Schnaase, M. Die Bedeutung d. Proteolysenversuches mit Knochenmark für die postmortale Feststellung der Agranulocytose. Klin. Wschr. 1928, S. 2342.

Schottmüller, H. Sitzungsber. Aerztl. Verein Hamburg, 11. Mai 1926. Klin. Wschr. 1926, Nr. 42, S. 1493.

Schultz, W. Sitzungsber. Berliner Ver. f. Inn. Med. u. Kinderhl. 3. Juli 1922. D. Med. Wschr. 1922, Nr. 44, S. 1495.

„ Die akuten Erkrankungen der Gaumenmandeln. Berlin 1925, S. 109.

„ Zur Frage der Anginen von atypischem Verlauf. D. Med. Wschr. 1927, Nr. 29, S. 1213.

„ Seltene Anginaformen und ihre Behandlung. Klin. Wschr. 1927, Nr. 51. S. 2437.

„ Neuere Erfahrungen über Agranulocytose. Münch. Med. Wschr. 1928. Nr. 39. S. 1667.

„ Ueber einen Fall von Agranulocytose mit Lokalisation im Oesophagus nebst allgemeinen Bemerkungsn über diesen Krankheitszustand. Klin. Wschr. 1929, Nr. 33, S. 1530.

„ Akute Mandelerkrankungen in ihren Beziehungen zum Magen-Darmtraktus, insbesondere zu dem Processus vermiformis. Zschr. ärztl. Fortbildg. 1930, 27, S. 83.

„ Diskussionsbemerkung Verhandl. Dtsch Path. Ges. Berlin 1930, S. 96.

Schultz, W. und Jacobowitz, L. Die Agranulocytose. Med. Klin. 1925, Nr. 44, S. 1642.

Schultz, W. und Mirisch, F. Zur Frage der Anginen mit reaktiver

Vermehrung lymphoider Zellen im Blut (Morphologie und Systematik). Virch. Arch. 1927, Bd. 264, S. 760.

Schwarz. Sitzungsber. Ges. f. Inn. Med. und Kinderhlkd. Wien, 23. Mai 1904, Wien. Klin. Wschr. 1904, S. 806.

Seiferth, L. B. Agranulocytotische Sepsis nach Tonsillektomie. Dtsch. Med. Wschr. 1931, Nr. 46, S. 1930.

Selling, L. Benzol als Leukotoxin. Studien über die Degeneration und Regeneration des Blutes und der hämatopoetischen Organe. Ziegl. Beitr. 1911. Bd. 51, S. 576.

Silberberg, M. Das Verhalten des aleukocytären und vitalgespeicherten Körpers gegenüber einer septischen Allgemeininfektion als Beitrag zur Entzündungs- und Monocytenlehre. Virch. Arch. 1928. Bd. 267, S. 483.

Skiles. Journ Amer. med. assoc. 1924, Bd. 84.

Sklawunos. Experimentell-histologische Studien bei möglichst leukocytenfrei gemachten Kaninchen. Krankheitsforschung I. 507.

Spengler, G. Zur Prognose der Agranulocytose. Wien. Klin. Wschr. 1930. Nr. 2. S. 45.

Starlinger. Sitzungsber. Med. Ges. Freiburg, 31. Januar 1928. Med. Klin. 1928, Nr. 15. S. 602.

Steinert, E. Agranulocytäre und verwandte Symptomenkomplexe im Verlauf von Syphilis und antisyphilitischer Behandlung. Inaug. Diss. Berlin 1930, und Ztbl. Hautkrankh. B. 34, H. 1/2.

Stern, R. und Hartmann, E. Ueber die Merkmale seltener Bluterkrankungen. Agranulocytose, Panmyelophtise, essentielle Thrombopenie. Klin. Wschr. 1928, Nr. 26, S. 1230.

Sternberg. Diskussionsbemerkung Verhandl. Dtsch. Pathol. Ges. Berlin 1930, S. 97.

Stocké, A. Beitrag zur Frage der Agranulocytose. Fol. hämat. (Lpzg.) 1930, 40, S. 40.

Stockinger, W. Zellbilder und Zellformen des Blutes I. Veränderungen des Blutbildes während der Ausheilung einer Agranulocytose. Ztschr. f. d. ges. exper. Medizin 1929, Bd. 65, S. 27.

Stursberg, H. Zur Differentialdiagnose zwischen akuter Leukämie und Sepsis mit besonderer Berücksichtigung der „Sepsis bei Verkümmerung des Granulocytensystems". Med. Klin. 1912, Nr. 13, 520.

v. Teubern. Sitzungsber. Med. Ges. Leipzig, 7. Mai 1929. Klin. Wschr. 1929, Nr. 30, S. 1430.

Thoma, E. Beitrag zur Klinik und Therapie der Agranulocytose. Med. Klinik 1928, Nr. 52, S. 2010.

Tokue, Koji und Yasumoto, M. Agranulocytosis. The first case reported in Japan. Amer. Journ. dis. childr. 1929, 38, S. 1037. Ref. Kongreßztbl. Inn. Med. 1930, Bd. 56, S. 111.

v. Torday, A. Ein Fall von Angina agranulocytotica. Klin. Wschr. 1927, S. 923.

Tschistowitsch, A. N Zur Frage der agranulocytotischen Erkrankungen. Dtsch. Arch. f. Klin. Med. 1928, Bd. 62, S. 231.

„ Sitzungsbericht d. Russisch-Pathol Ges. Leningrader Abt. 1927. Ztbl. Pathol. 1928, Bd. 42, S. 550.

Türk, W. Septische Erkrankungen bei Verkümmerung des Granulocytensystems. Klin. Wschr. 1907, S 157.

Uffenorde, W. Pharyngeale Sepsis. 1. Internationaler Kongreß für Oto-, Rhino- und Laryngologie, Kopenhagen. Acta otolaryngologica.

Weiß, Julius. Ueber die gegenseitigen Beziehungen zwischen Schultz'schem Symtomenkomplex, akuter Leukämie und septischem Infekt. Wien. Arch. f. Inn Med. 1927, Nr. 14, S. 303.

Weiß, Viktor. Lymphatische Reaktion und Agranulocytose bei letaler Sepsis. Ztschr. Klin. Med. 1927, Bd. 106, H. 5/6, S. 617.

Wimplinger. Sitzungsber. Nürnberger Med. Ges. und Poliklin. 12 Februar 1931, Münch. Med. Wschr. 1931, Nr. 23, S. 981.

Wohlwill. Sitzungsber. Aerztl. Ver. Hamburg, 11. Mai 1926, Klin. Wschr. 1926, S. 1493.

Wyatt, T. C. Agranulocytic angina. Report of a case with recovery. New England Journ. Med. 1928. 199, S. 525.

Veit, B. Entzündungsvorgänge bei Kaninchen, die durch Benzol aleukocytär gemacht worden sind. Ziegl Beitr. pathol. Anat. 1921, Bd. 68, S. 425.

Versé, M. Sitzungsber. Berliner Ver. f. Inn. Med. und Kinderheilkd. 3. Juli 1922. D. Med. Wschr. 1922, Nr. 44, S. 1495.

Vos, H. und Staal, T. A. Neederl. Tijdschr. Geneesk. 1927, Jg. 71, Nr. 22.

Zadek. Zur Frage der Agranulocytose. Med. Klin. 1925, Nr. 19, S. 688.

Zetterquist, A. Zur Frage der Agranulocytose. Acta med. scand. (Stockh.) 1927, Bd. 67, S. 172.

Zikowsky, J. Zur Frage der Agranulocytose. Wien. Klin. Wschr. 1927, Nr. 44, S. 1376.

„ Beitrag zur Frage der sogenannten Agranulocytose. Wien. Klin. Wschr. 1928, Nr. 29, S. 1044.

Zinserling, W. D. Ueber die fuso-spirochätöse Gangrän und einige verwandte Prozesse. Veröffentl. a. d. Kriegs- und Konstitutionspathol. 1928, Bd. 5, H. 1.

Nachtrag:

Claus, H. Atypische Agranulocytose. Fol. Oto-laryngol. Intern. Zbl. f. Ohrenhlk. 1931, Bd. 34, H. 9—12, S. 355.

Lebenslauf.

Am 12. September 1907 wurde ich in Göttingen als Sohn des Privat-Dozenten Dr. med. *Walter Uffenorde* geboren.

Nach dreijährigem Unterricht auf einer Vorschule besuchte ich von Ostern 1917 bis Herbst 1922 das Gymnasium zu Göttingen. Da mein Vater einem Rufe auf den Lehrstuhl der Ohren-, Nasen- und Halsheilkunde nach Marburg folgte, verlebte ich meine letzten Schuljahre auf dem Gymnasium Philippinum zu Marburg. Hier erhielt ich Ostern 1926 das Reifezeugnis.

Um Medizin zu studieren, bezog ich im Sommersemester 1926 die Universität Freiburg (Breisgau), im Wintersemester 1926/1927 die Universität München und in den beiden folgenden Halbjahren die Universität Marburg. Hier bestand ich im Frühjahr 1928 die ärztliche Vorprüfung.

Im Sommerhalbjahr 1928 studierte ich nochmals in München, im Wintersemester 1928/1929 in Berlin. Seit Ostern 1929 bin ich wieder in Marburg, wo ich am 12. Juni 1931 die ärztliche Prüfung bestanden habe und seit dem 1. Juli 1931 im Pathologischen Institut als Medizinalpraktikant tätig bin.

Meine Lehrer waren

in Freiburg: *Böker, Diepgen, Fischer, Mie, Oltmanns, Staudinger.*

in München: *Borst, Fahrig, von Frisch, Hoffmeister, Mollier, von Müller, Nadolecsny, Polano, Straub, v. Stubenrauch, Vogt, Wien, von Zumbusch.*

in Berlin: *Bier, His, Hornung, Lubarsch, Maase, Schilling, Stoeckel, Wagner, Zondek.*

in Marburg: *Arndt, von Auwers, Boeminghaus, Brock, Claussen, Dittler, Eimer, Enke, Freudenberg, Geßner, Göppert, Grüneisen, Grüter, Gürber, Hildebrand, Jakobshagen, Kehrer, Klapp, Klewitz, Korschelt, Kretschmer, Kutscher, Loebell, Maus, Nauck, Naujoks, Neumann, Pfannenstiel, Ruete, Schmidt-Schleicher, Schwenkenbecher, Strecker, Uffenorde, Versé, Wiedhopf, Wittig.*